

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 9 月 10 日 (10.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/076420 A1

(51) 国際特許分類: C07D 213/75, 213/80, 231/40, 239/42, 241/20, 237/20, 277/46, 285/12, 285/08, 417/12, 401/12, 261/14, 271/07, 249/04, 513/04, A61K 31/415, 31/42, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/44, 31/4402, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/4965, 31/505, 31/415, 31/4245, 31/4192, 31/429, 31/455, 31/433, 31/4245, 31/495, A61P 3/04, 3/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/002284

(22) 国際出願日: 2004 年 2 月 26 日 (26.02.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-049466 2003 年 2 月 26 日 (26.02.2003) JP
特願 2003-400882
2003 年 11 月 28 日 (28.11.2003) JP
特願2004-031298 2004 年 2 月 6 日 (06.02.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038416 東京都中央区日本橋本町 2-2-3 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 飯野 智晴 (INO, Tomoharu) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所 Ibaraki (JP). 橋本 憲明 (HASHIMOTO, Noriaki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所 Ibaraki (JP). 中嶋 弘 (NAKASHIMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所 Ibaraki (JP). 高橋 啓治 (TAKAHASHI, Keiji) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所 Ibaraki (JP). 西村 輝之 (NISHIMURA, Teruyuki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所 Ibaraki (JP). 永木 淳一 (EIKI, Jun-ichi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所 Ibaraki (JP).

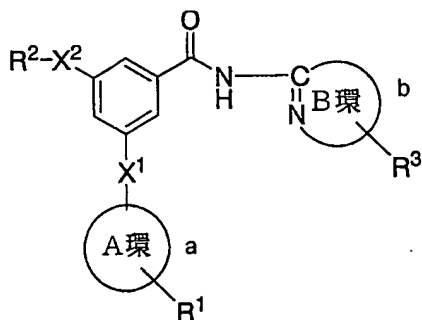
(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒1038416 東京都中央区日本橋本町 2-2-3 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,

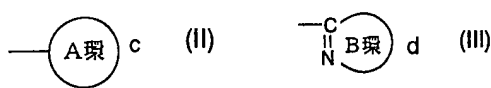
[続葉有]

(54) Title: HETEROARYLCARBAMOYL BENZENE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ヘテロアリールカルバモイルベンゼン誘導体



(I)



a...RING A c...RING A
b...RING B d...RING B

(57) Abstract: A compound represented by the following formula (I): (I) [wherein X¹ represents oxygen, etc.; X² represents oxygen, etc.; R¹ represents an alkylsulfonyl or another group on the ring A; R² represents, e.g., C₃₋₇ cyclic alkyl optionally substituted by halogeno, etc.; R³ represents a substituent on the ring B, e.g., lower alkyl; the formula (II) [Chemical formula 1] (II) represents 6- to 10-membered aryl, etc.; and the formula (III) [Chemical formula 1] (III) represents a mono- or bicyclic heteroaryl which optionally has a substituent represented by the R³ in the ring B and in which the carbon atom bonded to the nitrogen atom of the amide group in the formula (I) forms C=N in cooperation with the nitrogen atom of the ring] or a pharmaceutically acceptable salt of the compound. The compound and salt function to activate glucokinase and are useful as a therapeutic agent for diabetes.

[続葉有]

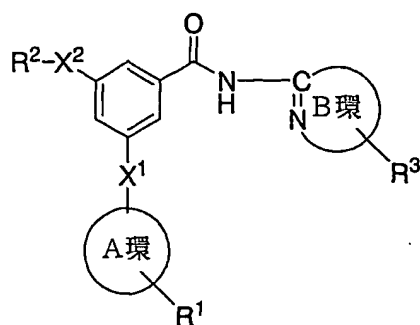
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,

SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(57) 要約:

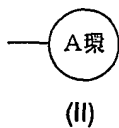
本発明は、グルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病の治療剤として有用な下記式 (I)



5 (I)

(式中、式中、 X^1 は酸素原子等を示し、 X^2 は酸素原子等を示し、 R^1 は、アルキルスルホニル基等のA環上の基を示し、 R^2 はハロゲン原子等で置換されていてもよい、炭素数3乃至7の環状のアルキル基等を示し、 R^3 は低級アルキル基等のB環上の置換基を示し、式 (I I)

10 【化1】



は、6乃至10員のアリール基等を示し、式 (I I I)

【化1】



15 は、前記 R^3 で示される置換基をB環内に有していてもよい、式 (I) のアミド基の窒素原子と結合した該B環中の炭素原子が、該環中の窒素原子と共に $C=N$ を形成する、単環の又は双環のヘテロアリール基] で表される化合物で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

ヘテロアリールカルバモイルベンゼン誘導体

5 技 術 分 野

本発明は、ヘテロアリールカルバモイルベンゼン誘導体を有効成分として含有するグルコキナーゼ活性化剤に関する。さらに、新規なヘテロアリールカルバモイルベンゼン誘導体に関する。

10 背 景 技 術

グルコキナーゼ (GK) (ATP:D-hexose 6-phosphotransferase, EC 2. 7. 1. 1) は、哺乳類の4種のヘキソキナーゼのうちの一つ (ヘキソキナーゼIV) である。ヘキソキナーゼは、解糖系の一番はじめの段階の酵素でグルコースからグルコース6 燐酸への反応を触媒する。

- 15 グルコキナーゼは、主に肝臓と膵臓ベータ細胞に発現が限局しており、それらの細胞のグルコース代謝の律速段階を制御することで、体全体の糖代謝に重要な役割を果たしている。肝臓と膵臓ベータ細胞のグルコキナーゼは、それぞれスプライシングの違いによりN末15アミノ酸の配列が異なっているが、酵素学的性質は同一である。グルコキナーゼ以下の3つのヘキソキナーゼ (I, II, III)
- 20 は、.1 mM以下のグルコース濃度で酵素-活性が飽和してしまうのに対し、グルコキナーゼのグルコースに対するKmは、8 mMと生理的な血糖値に近い。従って、正常血糖 (5 mM) から、食後血糖上昇 (10 - 15 mM) の血糖変化に呼応した形でグルコキナーゼを介した細胞内グルコース代謝の亢進が起こる。

- 10年ほど前から、グルコキナーゼは膵臓ベータ細胞や肝臓のグルコースセンサーとして働くという仮説が提唱された (例えば、ガーフィンケル (Garfinkel D) ら著、"コンピュータ モデリング アイデンティファイズ グルコキナーゼ アズ グルコース センサー オブ パンクレアティック ベータ セルズ" (Computer modeling identifies glucokinase as glucose sensor of panc
- 25

reatic beta-cells)」、アメリカン ジャーナル フィジオロジ (American Journal Physiology)、第247巻 (3 Pt.2) 1984年、p527-536)。

最近のグルコキナーゼ遺伝子操作マウスの結果から、実際にグルコキナーゼは
5 全身のグルコース恒常性に重要な役割を担うことが明らかになっている。グルコ
キナーゼ遺伝子を破壊したマウスは生後まもなく死亡する (例えば、グルペ (G
rupe A) ら著、「トランスジェニック ノックアウト リピール ア ク
リティカル リクワイヤメント フォー パンクレアティク ベータ セルズ
グルコキナーゼ イン メインテイニング グルコース ホメオスタシス (Tr
10 ansgenic knockouts reveal a critical
requirement for pancreatic beta cell
glucokinase in maintaining glucose h
omeostasis)」、セル (Cell)、第83巻、1995年、p69
-78) が、一方グルコキナーゼを過剰発現させた正常及び糖尿病マウスは血糖
15 値が低くなる (例えば、フェレ (Ferre T) ら著、「コレクション ディ
アベティック アルターネイションズ バイ グルコキナーゼ (Correct
ion of diabetic alterations by gluco
kinase)」、プロシーディングズ オブ ザ ナショナル アカデミー オ
ブ サイエンス オブ ザ ユーエスエー (Proceedings of
20 the National Academy of Sciences of
the U. S. A.)、第93巻、1996年、p7225-7230) 。グ
ルコース濃度上昇によって、膵臓ベータ細胞と肝細胞の反応は、異なるがいずれ
も血糖を低下させる方向に対応する。膵臓ベータ細胞は、より多くのインスリン
を分泌するようになるし、肝臓は糖を取り込みグリコーゲンとして貯蔵すると同
25 時に糖放出も低下させる。

このようにグルコキナーゼ酵素活性の変動は、肝臓および膵臓ベータ細胞を
介した哺乳類のグルコースホメオスタシスにおいて重要な役割を果たしている。
MODY2 (maturity-onset diabetes of the
young) と呼ばれる若年に糖尿病を発症する症例においてグルコキナーゼ遺

- 伝子の突然変異が発見され、グルコキナーゼ活性の低下が血糖上昇の原因となっている（例えば、ピオンネット（Vionnet N）ら著、「ノンセンス ミューテーション イン ザ グルコキナーゼ ジーン コーजीーズ アーリー-オンセット ノン-インシュリン-ディペンデント ディアベテス メリタス（Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus）、ネイチャー ジェネティクス（Nature Genetics）、第356巻、1992年、p721-722）。
- 10 一方グルコキナーゼ活性を上昇させる突然変異をもつ家系も見つかっており、このような人たちは低血糖症状を示す（例えば、グレイサー（Glaser B）ら著、「ファミリアル ハイパーインシュリニズム コーズド バイ アン アクティベイティング グルコキナーゼ ミューテーション（Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation）」、ニュー イングランド ジャーナル メディシン（New England Journal Medicine）、第338巻、1998年、p226-230）。
- 15

これらのことからグルコキナーゼはヒトでもグルコースセンサーとして働き、グルコース恒常性に重要な役割を果たしている。一方多くのⅠⅠ型糖尿病患者で

20 グルコキナーゼセンサーシステムを利用した血糖調節は可能と考えられる。グルコキナーゼ活性化物質には膵臓ベータ細胞のインスリン分泌促進作用と肝臓の糖取り込み亢進および糖放出抑制作用が期待できるので、ⅠⅠ型糖尿病患者の治療薬として有用と考えられる。

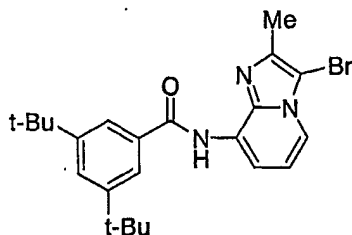
近年、膵臓ベータ細胞型グルコキナーゼがラット脳の、中でも特に摂食中枢（V

25 entromedial hypothalamus, VMH）に局限して発現していることが明らかにされた。VMHの約2割の神経細胞は、グルコースレスポンシブニューロンと呼ばれ、従来から体重コントロールに重要な役割を果たすと考えられてきた。ラットの脳内へグルコースを投与すると摂食量が低下するのに対して、グルコース類縁体のグルコサミン脳内投与によってグルコース代謝抑

制すると過食となる。電気生理学的実験からグルコースレスポンスニューロンは生理的なグルコース濃度変化（5－20 mM）に呼応して活性化されるがグルコサミン等でグルコース代謝抑制すると活性抑制が認められる。VHMのグルコース濃度感知システムには膵臓ベータ細胞のインスリン分泌と同様なグルコキナーゼを介したメカニズムが想定されている。従って肝臓、膵臓ベータ細胞に加え
5 VHMのグルコキナーゼ活性化を行う物質には血糖是正効果のみならず、多くのI I型糖尿病患者で問題となっている肥満をも是正できる可能性がある。

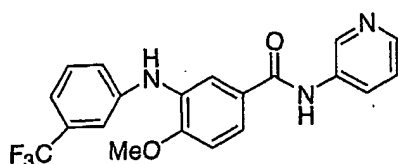
上記の記載から、グルコキナーゼ活性化作用を有する化合物は、糖尿病の治療剤及び／又は予防剤として、或いは、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動
10 脈硬化等の糖尿病の慢性合併症の治療及び／又は予防剤として、更には肥満の治療及び／又は予防剤として有用である。

本発明に係るヘテロアリールカルバモイルベンゼン誘導体（I）と同じベンゼン環の3及び5位の位置に置換基を有する化合物としては、下記（I V）



15 (IV)
で表される化合物が記載されている。該化合物は、ヘテロアリールカルバモイルベンゼン環の3位及び5位は、共にtert-ブチル基であり、本発明に係る化合物が有する3位及び5位にアルキル基を有する場合はない。また、カルバモイル基の窒素原子に結合しているイミダゾー[1, 2-a]ピリジンを有している
20 が、該イミダゾー[1, 2-a]ピリジル基のピリジン環に含まれるNの位置とカルバモイル基との相対的な位置関係は、本発明に係る化合物の有するカルバモイル基とヘテロアリール基の有する窒素原子との相対的な位置関係とは異なる（例えば、特表平11-505524号公報）。

さらに、ヘテロアリールカルバモイルベンゼン誘導体のベンゼン環上に2つの置
25 換基を有する化合物としては、下記式（V）

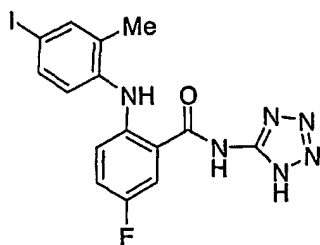


(V)

で表される化合物が記載されている（例えば、特表 2001-526255 号公報）。

- 5 上記特許文献 2 に記載されている化合物は、2つの置換基の一方が、トリフルオロメチルフェニルアミノ基であり、該トリフルオロメチルフェニルアミノ基は、本発明に係る化合物の X^1-A 環- R^1 に含まれ、かつ、カルバモイル基の窒素原子に結合する基として、ピリジン環を含む点で本発明に係る化合物の部分構造と共通するが、カルバモイル基の窒素原子と結合するピリジン環中の窒素原子が、
- 10 本発明に係る化合物では、カルバモイル基の窒素原子と結合するピリジン環中の炭素原子の隣に位置するのに対して、上記特許文献 2 に記載された化合物では、カルバモイル基の窒素原子と結合するピリジン環中の炭素原子とさらに、炭素原子を 1 つ介して窒素原子が結合している点において異なり、かつ、メトキシ基の結合位置が本発明に係る化合物の結合位置とは異なる。

- 15 式 (VI)



(VI)

で表される化合物が記載されている（例えば、特表 2002-509536 号公報）。

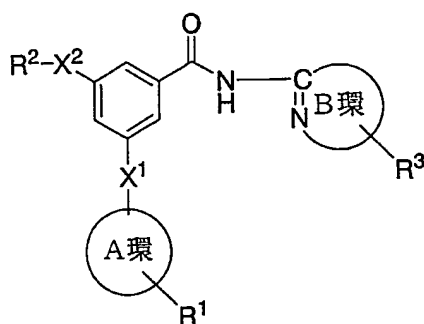
- 20 上記特許文献 3 に記載されている化合物は、ベンゼン環上の 2つの置換基の一方に、2-メチル-4-ヨードフェニルアミノ基を有し、かつ、カルバモイル基

- の窒素原子に結合した炭素原子の隣に窒素原子を有している点で、本発明に係る化合物の構造と共通するが、該 2-メチル-4-ヨードフェニルアミノ基とカルバモイル基との位置関係が本発明に係る化合物の位置関係と異なること、及び、ベンゼン環上の 2つの置換基の他方にフルオロ基を有しているが、本発明に係る化合物はベンゼン環上の置換基には、ハロゲン原子が含まれていない点で異なる。

発明の開示

- 10 本発明者らは、上記既存の薬剤とは異なる作用により、既存の糖尿病薬を上回る薬効を有し、かつ、新たな薬効を有する新規糖尿病薬を開発すべく、鋭意研究した結果、式 (I) で表される化合物がグルコキナーゼ活性化作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、

(1) 式 (I)

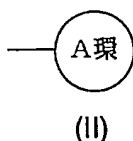


15

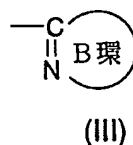
(I)

- [式中、X¹は酸素原子、硫黄原子又はNHを示し、X²は酸素原子、硫黄原子又はCH₂を示し、R¹は、アルキルスルホニル基、アルカノイル基、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシ基、アルキルカルバモイル基、アルキルスルファモイル基、ジアルキルスルファモイル基、アルキルチオ基、アルコキシ基、ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、アルカノイルアミノアルキル基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、シアノ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選択される1又は2のA環上に有していてもよい置換基を示し、R²はハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニ
- 20

- ル基、ヒドロキシ基、アミノ基（該アミノ基は、さらに1若しくは2のアルカノイル基又は低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルコキシ基及びN-アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、炭素数3乃至7の環状のアルキル基（該環を構成する炭素原子（該環を構成する炭素原子のうち、 X^2 と結合する炭素原子を除く）の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置き換わっていてもよい））、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基又は低級アルケニル基を示し、 R^3 は低級アルキル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、低級ジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アミノアルキル基、アルカノイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基及びシアノ基から選択される1又は2のB環上に有していてもよい置換基を示し、式（I I）



- 15 は、前記 R^1 で示される置換基を環内に1又は2有していてもよい、6乃至10員のアリール基又は5乃至7員のヘテロアリール基を示し、式（I I I）



- は、前記 R^3 で示される置換基をB環内に1又は2有していてもよい、式（I）の amid 基の窒素原子と結合した該B環中の炭素原子が、該環中の窒素原子と共にC=Nを形成する、単環の又は双環のヘテロアリール基]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、

（2） X^1 がO又はSであり、かつ、 X^2 がO又は CH_2 である前記（1）記載の化合物、

- 25 （3）A環がフェニル基又は5乃至6員のヘテロアリール基である前記（2）記

載の化合物、

(4) A環がフェニル基である前記(2)記載の化合物、

(5) A環が5乃至6員のヘテロアリール基である前記(2)記載の化合物、

5 (6) R^1 が水素原子、アルキルスルホニル基、アルカノイル基、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルバモイル基、アルキルスルファモイル基、ジアルキルスルファモイル基、ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン原子、アルカノイルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基である前記(4)又は(5)のいずれかに記載の化合物、

10 (7) R^1 がアルキルスルホニル基、アルカノイル基、ヒドロキシアルキル基、アルカノイルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基である前記(4)記載の化合物、

(8) R^1 がアルキルスルホニル基、アルカノイル基、ヒドロキシアルキル基である前記(4)記載の化合物、

15 (9) 前記 R^3 で示されるB環の置換基を該環内に1又は2有していてもよい、前記式(I)のアミド基の窒素原子と結合した該B環中の炭素原子が、該環中の窒素原子と共に $C=N$ を形成する、単環又は双環のヘテロアリール基(該ヘテロアリール基が、5-アルコキシカルボニル-ピリジン-2-イル基又は、5-カルボキシル-ピリジン-2-イル基である場合を除く)である前記(3)乃至(8)

20 記載の化合物、

(10) B環が、式(I)のアミド基の窒素原子と結合した該環中の炭素原子と共に $C=N$ を形成する窒素原子の他に、B環内に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1有する、前記(7)に記載の化合物、

25 (11) R^2 がハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、アミノ基(該アミノ基は、さらに1又は2の低級アルキル基で置換されていてよい)、アルコキシ基、N-アルキルカルバモイル基又はアルカノイルアミノ基で置換されていてよい、炭素数3乃至7の環状のアルキル基(該環を構成する炭素原子の1つが、酸素原子、NH又はN-アルカノイル基で置換さ

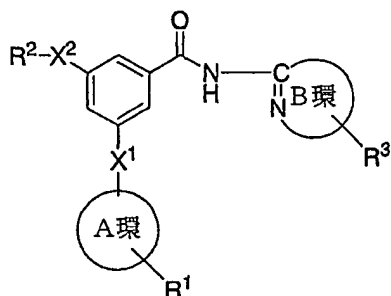
れていてもよい)、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基又は低級アルケニル基である前記(1)乃至(10)のいずれかに記載の化合物、

- (12) B環が、チアゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、
5 ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピリミジニル基、ピリドチアゾリル基又はベンゾチアゾリル基である前記(1)乃至(11)のいずれかに記載の化合物、

- (13) R^3 が低級アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシアルキル基(該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)、アミノアルキル基又はアルカノイル基である前記
10 (1)乃至(12)のいずれかに記載の化合物、

(14) R^3 が低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基(該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が、低級アルキル基で置換されていてもよい)である前記(1)乃至(12)のいずれかに記載の化合物、

(15) 式(I)



- 15 (I)

- [式中、各記号は前記定義に同じ]で表される化合物が、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホンイルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホンイルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-エトキシ-3-(4-メタンスルホンイルフェノキシ)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、5-シクロペンチルオキシ-3-(4-メタンスルホンイルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホンイルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラ
20

- ン-3-イルオキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンズルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンズルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(2-フルオロ-4-メタンズルホニルフェノキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンズルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンズルホニルフェノキシ)-N-ピラゾール-3-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンズルホニルフェノキシ)-N-ピラジン-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンズルホニルフェノキシ)-5-(3-メトキシ-1-メチル-プロポキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-3-(4-メタンズルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンズルホニルフェノキシ)-N-ピリミジン-4-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンズルホニルフェノキシ)-N-(ピリミジン-2-イル)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンズルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-メタンズルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベンズアミド、3-(4-メタンズルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタンズルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンズルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベンズアミド、5-(2-アミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンズルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタン

- スルホニルフェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-メチル-アリル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-5-(ピペリジン-4-イル-オキシ)-ベンズアミド塩酸塩、5-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル-オキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(4-メチル-チアゾール-2-イル-カルバモイル)-フェノキシ]プロピオン酸、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メチルカルバモイル-エトキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-(2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ)-3-(4-メタンスルホニル

- フェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホンルフェノキシ)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホンルフェノキシ)-ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホンルフェノキシ)-ベンズアミド、3-(3-フルオロ-4-メタンスルホンルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホンルフェノキシ)-N-(5-メチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホンルフェノキシ)-N-([1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル) -ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホンルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホンルフェノキシ)-N-(5-メトキシカルボニル-ピリジン-2-イル)-ベンズアミド、6-[5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホンルフェノキシ)-ベンゾイルアミノ] ニコチン酸、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホンルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-(4-メタンスルホンルフェノキシ)-ベンズアミド、N-(5-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホンルフェノキシ)-ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホンルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホンルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-

- ーメタンスルホニルフェノキシ) -N-(2-メチルチアゾール-4-イル) -
ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メ
タンスルホニルフェノキシ) -N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イ
ル) -ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2
5 -イル] -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(2-メトキシ-1
-メチル-エトキシ) -ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)
-チアゾール-2-イル] -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(テ
トラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -ベンズアミド、N-[4-(1-ヒド
ロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3-(4-メタンスルホニルフェ
10 ノキシ) -5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -ベンズアミド、N
-(2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル) -5-(2-ヒドロキシ-1-メ
チル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、
5-イソプロポキシ-3-(4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ)
-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-
15 メチルカルバモイル-フェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、
3-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) -5-イソプロポキシ-N-チ
アゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メチルカ
ルボニルアミノメチル-フェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミ
ド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルアミノメチル-フェノキ
20 シ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-[4-(1-ヒドロキシ
-プロピル) -フェノキシ] -5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル
-ベンズアミド、6-[3-イソプロポキシ-5-(チアゾール-2-イルカル
バモイル) -フェノキシ] -ニコチン酸メチルエステル、3-(5-ヒドロキシ
メチル-ピリジン-2-イル-オキシ) -5-イソプロポキシ-N-チアゾール
25 -2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メタンスルホニル
ピリジン-2-イル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(5-
アセチル-ピリジン-2-イル-オキシ) -5-イソプロポキシ-N-チアゾ
ール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メトキシカルボ
ニル-ピラジン-2-イル-オキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミ

- ド、3-(5-シアノーピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル-オキシ)-N-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-([1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾロ[5,4-b]-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、
- 10 5-イソプロポキシ-3-(4-メチル-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-チアゾール-2-イルスルファニル-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソ
- 15 プロポキシ-3-([1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチルスルファニル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-3-(4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-([1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-([1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-ベンズアミド、
- 20 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-([1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル

- フェニルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(3-フルオロ-フェニルチオ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(ピリジン-4-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メチル-ピリジン-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジ
- 5 アゾール-5-イル)-ベンズアミド、N-[3-ヒドロキシメチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-[5-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル]ベンズアミド、5-(ヒ
- 10 ドロキシ-1-メチルエトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(3-メトキシ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-トリフルオロメチル-チアゾール-2-イル)ベンズ
- 15 アミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(ピリダジン-3-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(3-イソ
- 20 プロピル-[1, 2, 4]-トリアゾール-5-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-

- チアゾール-2-イル] - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、N - (4-シアノ-チアゾール-2-イル) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、
- 5 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (1-ヒドロキシメチル-プロポキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (ピリジン-2-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (5-メチル-イソチアゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (3-ヒドロキシ-
- 10 シクロペンチルオキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (5-メトキシ-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5 - (1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロポキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (チアゾール-
- 15 2-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イル) ベンズアミド、N - (1-アセチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エト
- 20 キシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、N - (5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタチアゾール-2-イル) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5 - (1-ヒドロキシメチル-プロポキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (1-メチル-1H-
- 25 ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (チエノ[3, 2-d] チアゾール-2-イル) ベンズアミド、3 - (3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (4-メタンス

- ルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピ
ラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-シアノ-フェノキシ)-5-(2
-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール
-3-イル) ベンズアミド、3-(4-エチルスルホニルフェノキシ)-5-(2
5 -ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール
-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオ
キシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-
1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチ
ル-プロボキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチ
10 ル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-エタンスルホニル
フェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキ
サゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エト
キシ)-3-(4-イソプロピルスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-
1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチ
15 ル-エトキシ)-N-(4-ヒドロキシ-4-メチル-4, 5, 6, 6a-テト
ラヒドロ-3aH-シクロペンタチアゾール-2-イル)-3-(4-メタンス
ルホニルフェノキシ) ベンズアミド、3-(4-ジメチルカルバモイル-フェノ
キシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-
1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-アセチルフェノキシ)
20 -5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-
ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エ
トキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(1, 3,
4-チアジアゾール-2-イルスルファニル) ベンズアミド、N-(1-エチル
-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキ
25 シ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロ
キシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イ
ルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、
5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メトキシカルボニ
ルアミノメチル-フェノキシ)-N-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾー

- ル-5-イル) ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェニルスルファニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-シクロプロピルオキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-3-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-フェノキシ] プロピオン酸-tert-ブチルエステル、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)-ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(テトラヒドロフラン-

- 3-イル) ベンズアミド、N-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-フェノキシ] プロピオン酸、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-クロロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル

- エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(3-
 -メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) ベンズアミド、3-(4-
 -ジメチルスルファモイルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-
 エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、
 5 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(3-メタンスルホニル
 フェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、
 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-イソプロピルスル
 ホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-
 -イル) ベンズアミド、3-(3-クロロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)
 10 -5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-
 ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エ
 トキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン
 -3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-
 エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジ
 15 ン-3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エト
 キシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-
 4-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エ
 トキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン
 -4-イルオキシ) ベンズアミド、2-[3-(6-エタンスルホニルピリジン
 20 -3-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモ
 イル)-フェノキシ] プロピオン酸、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル
 -エトキシ)-3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-
 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドである化合物又はそ
 の薬学的に許容される塩、
 25 (16) 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンス
 ルホニル-フェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドである化合
 物又はその薬学的に許容される塩、
 (17) N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-
 メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベ

ンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

(18) 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-ピリジン-2-イル-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

- 5 (19) 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-(2-メチルチアゾール-4-イル)-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

(20) 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズ

- 10 アミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

(21) 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル)-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

- (22) 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、
- 15

(23) 3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

- 20 (24) 3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

(25) 3-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドで

- 25 ある化合物又はその薬学的に許容される塩、

(26) 5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

(27) 3-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-(2

ーヒドロキシー１ーメチルーエトキシ)ーNー(イソキサゾールー３ーイル)ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

(28) 5ー(2ーフルオロー１ーフルオロメチルーエトキシ)ー３ー(6ーメタンスルホニルーピリジンー３ーイルオキシ)ーNー(ピラゾールー３ーイル)

5 ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩、

(29) 2型糖尿病の治療、予防及び／又は発症を遅らせるために用いられる以下の(1)ー(3)からなる医薬組成物

(1) 式(I)で表される化合物、

(2) 以下の(a)ー(g)からなる群より選択される1又は2以上の化合物

10 (a) 他のグルコキナーゼ活性化剤

(b) ビスーグアニド

(c) PPAR アゴニスト

(d) インスリン

(e) ソマトスタチン

15 (f) α ーグルコシダーゼ 阻害剤、及び

(g) インスリン

(3) 薬学的に許容される担体、

(30) 前記(1)乃至(28)のいずれかに記載の化合物を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤、

20 (31) 前記(1)乃至(28)のいずれかに記載の化合物を有効成分とする糖尿病の治療及び／又は予防のための薬剤、及び

(32) 前記(1)乃至(28)のいずれかに記載の化合物を有効成分とする肥満の治療及び／又は予防のための薬剤、に関する。

25 以下に本明細書において用いられる用語の意味について説明し、本発明に係る化合物について更に詳細に説明する。

「アリール基」とは、例えばフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントリル基等の炭素数6乃至14の炭化水素環アリール基等が挙げられる。

「低級アルキル基」とは、好ましくは炭素数1乃至6の直鎖又は分岐を有する

- アルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。
- 10 「低級アルケニル基」とは、炭素数1~6の直鎖状又は分岐状の低級アルケニル基をいい、例えばビニル基、アリル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ペンテニル基等が挙げられる。

- 「アルコキシ基」とは、水酸基の水素原子を前記低級アルキル基で置換した基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、
- 15 ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

- 「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を当該ヘテロアリール基内に、1乃至3有する5乃至7員の
- 20 単環を意味するか、又は該単環のヘテロアリール基とベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双環のヘテロアリール基を意味し、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、キノリル基、
- 25 イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、ピリドチアゾリル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味する。

「ヒドロキシアルキル基」とは、前記低級アルキル基中の水素原子の1つが、ヒドロキシ基で置換された基を意味し、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基等が挙げられる。

「アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

「ジアルキルカルバモイル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイル基を意味し、「ジアルキルカルバモイル基」としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

「アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基又はtert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジアルキルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「アミノアルキル基」とは、前記アルキル基を構成する水素原子の1つが、アミノ基で置換された基を意味し、例えばアミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。

「アルカノイル基」とは、前記アルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、

イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

「アルカノイルアミノ基」とは、前記アルカノイル基とアミノ基とが結合した基を意味し、例えばメチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、イソプロピルカルボニルアミノ基等が挙げられる。

- 5 「アルカノイルアミノアルキル基」とは、前記アルキル基の水素原子の1つが、前記アルカノイルアミノ基で置換された基を意味し、例えばアセチルアミノメチル基、エチルカルボニルアミノメチル基、メチルカルボニルアミノエチル基、イソプロピルカルボニルアミノメチル基等が挙げられる。

- 「アルキルチオ基」とは、前記アルキル基と硫黄原子とが結合した基を意味し、
10 例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基等が挙げられる。

「アルキルスルホニル基」とは、前記アルキル基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

- 15 「アルキルスルホニルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子が前記アルキルスルホニル基でモノ置換された基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基又はイソプロピルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

- 「アルコキシカルボニル基」とは、カルボキシル基の水素原子を前記アルキル
20 基で置換した基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

- 「アルコキシカルボニルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子の1つが、前記
アルコキシカルボニル基で置換された基を意味し、例えばメトキシカルボニルア
ミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロピルカルボニルアミノ基、イソプロ
25 ピルカルボニルアミノ基等が挙げられる。

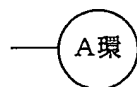
「アルコキシカルボニルアミノアルキル基」とは、前記アルキル基の水素原子
の1つが、前記アルコキシカルボニルアミノ基で置換された基を意味し、例えば
メトキシカルボニルアミノメチル基、エトキシカルボニルアミノメチル基、イソ
プロピルカルボニルアミノエチル基等が挙げられる。

「アルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基中の NH_2 の水素原子の1つが前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル基等が挙げられる。

- 5 「ジアルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基中の NH_2 の2つの水素原子が、同一又は異なる前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、ジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、エチルメチルスルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基等が挙げられる。

本発明に係る前記式 (I) で表される化合物について更に具体的に開示するため、式 (I) において用いられる各種記号について、具体例を挙げて説明する。

式 (I I)



(II)

は、前記 R^1 で示される置換基を環内に1又は2有していてもよい、6乃至10員のアリール基又は5乃至7員のヘテロアリール基を示す。

- 15 A環が示す「6乃至10員のアリール基」としては、例えばフェニル基、ナフチル基が挙げられ、これらのうち、フェニル基が好ましい。

A環が示す「5乃至7員のヘテロアリール基」としては、前記定義の「ヘテロアリール基」のうち、「5乃至7員のヘテロアリール基」と同義のものが挙げられ、これらのうち、5乃至6員のヘテロアリール基が好ましい。

- 20 A環が示す「5乃至7員のヘテロアリール基」としては、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基が好ましく、中でもトリアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基がより好ましく、トリアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基がさらに好ましい。
- 25

A環としては、チアジアゾリル基、フェニル基又はピリジル基が好ましく、フ

エニル基又はピリジル基がより好ましい。

また、A環は、 R^1 で示される置換基を該環内に1又は2有していてもよい。
ここで、 R^1 は、アルキルスルホニル基、アルカノイル基、アルキル基、ヒドロ
キシアルキル基、ヒドロキシ基、アルキルカルバモイル基、アルキルスルファモ
5 イル基、ジアルキルスルファモイル基、アルキルチオ基、アルコキシ基、ジアル
キルカルバモイル基、アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、
アルコキシカルボニル基、アルカノイルアミノアルキル基、アルキルスルホニル
アミノアルキル基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基及びトリフルオロメ
10 チル基からなる群より選択される基を示し、A環上に該置換基を2有している場
合には、これらの置換基は、同一又は異なってもよい。

R^1 としては、アルキルスルホニル基、アルカノイル基、ヒドロキシアルキル
基、アルキルカルバモイル基、アルキルスルファモイル基、ジアルキルスルファ
モイル基、ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲ
ン原子、アルカノイルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基
15 又はアルコキシカルボニルアミノアルキル基が好ましく、アルキルスルホニル基、
アルカノイル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲン原子、アルカノイルアミノア
ルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基又はアルコキシカルボニルアミ
ノアルキル基がさらに好ましく、アルキルスルホニル基、アルカノイル基、ハロ
ゲン原子又はヒドロキシアルキル基がさらに好ましく、アルキルスルホニル基が
20 特に好ましい。

A環が該環内に R^1 を有している場合には、 R^1 が結合するA環上の位置は、特
に限定されず、結合可能な位置であればよい。

A環がフェニル基である場合には、 R^1 のフェニル基上の結合位置は、 X^1 と該
フェニル基との結合に対して、パラ位に位置することが好ましい。

25 X^1 は、O、S又はNHを示し、これらのうち、O又はSが好ましく、Oがよ
り好ましい。

従って、 $-X^1-A環-R^1$ としては、 X^1 がOであり、かつ、A環がフェニル
基である場合には、具体的には、例えば4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノ
キシ基、4-(1-ヒドロキシプロピル)-フェノキシ基、4-メタンスルホニ

- ルフェノキシ基、4-メチルカルボニルフェノキシ基、4-メチルカルバモイルフェノキシ基、4-エチルカルボニルフェノキシ基、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-メチルカルボニルアミノメチルフェノキシ基、4-メタンスルホニルアミノメチルフェノキシ基、4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ基、2-フルオロフェノキシ基、4-メトキシカルボニルフェノキシ基、4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、4-メタンスルホニル2-フルオロフェノキシ基、4-シアノフェノキシ基、4-メチルフェニルオキシ基、4-トリフルオロメチルフェニルオキシ基、3-フルオロ4-メタンスルホニルフェノキシ基、4-ジメチルスルファモイルフェノキシ基、3-クロロ4-メタンスルホニルフェノキシ基、3-メタンスルホニルフェノキシ基が挙げられ、これらのうち、4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ基、4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ基、4-メタンスルホニルフェノキシ基、4-メチルカルボニルフェノキシ基、4-メチルカルバモイルフェノキシ基、4-エチルカルボニルフェノキシ基、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-メチルカルボニルアミノメチルフェノキシ基、4-メタンスルホニルアミノメチルフェノキシ基、4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ基、4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、4-メタンスルホニル2-フルオロフェノキシ基、3-フルオロ4-メタンスルホニルフェノキシ基、4-ジメチルスルファモイルフェノキシ基、3-クロロ4-メタンスルホニルフェノキシ基が好ましく、4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ基、4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ基、4-メタンスルホニルフェノキシ基、4-メチルカルボニルフェノキシ基、4-エチルカルボニルフェノキシ基、4-メチルカルボニルアミノメチルフェノキシ基、4-メタンスルホニルアミノメチルフェノキシ基、4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ基、4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、3-フルオロ4-メタンスルホニルフェノキシ基、4-ジメチルスルファモイルフェノキシ基、3-クロロ4-メタンスルホニルフェノキシ基がより好ましく、中でも4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ基、4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ基、4-メタンスルホニルフェノキシ基、4-メチルカルボニルフェノキシ

基、4-エチルカルボニルフェノキシ基又は4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ基がさらに好ましく、中でも4-メタンスルホニルフェノキシ基が特に好ましい。

また、 X^1 がSであり、かつ、A環がフェニル基である場合には、 $-X^1-A$ 環
5 $-R^1-$ としては、具体的には、例えば4-フルオロフェニルスルファニル基、
4-メチルフェニルスルファニル基、4-トリフルオロメチルフェニルスル
ファニル基、4-(1-ヒドロキシエチル)フェニルスルファニル基、4-メ
タンスルホニルフェニルスルファニル基、4-メチルカルボニルフェニルスル
ファニル基、4-エチルカルボニルフェニルスルファニル基、4-メチルカル
10 バモイルフェニルスルファニル基、4-ジメチルカルバモイルフェニルスル
ファニル基、4-メチルカルボニルアミノメチルフェニルスルファニル基、4
-メチルスルホニルアミノメチルフェニルスルファニル基、4-メトキシカル
ボニルフェニルスルファニル基、4-メトキシカルボニルアミノメチルフェ
ニルスルファニル基、4-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル基、4-
15 シアノフェニルスルファニル基等が挙げられ、これらのうち、4-フルオロ
フェニルスルファニル基、4-(1-ヒドロキシエチル)フェニルスルファニ
ル基、4-メタンスルホニルフェニルスルファニル基、4-メチルカルボニル
フェニルスルファニル基、4-エチルカルボニルフェニルスルファニル基、4
-メチルカルバモイルフェニルスルファニル基、4-ジメチルカルバモイル
20 フェニルスルファニル基、4-メチルカルボニルアミノメチルフェニルスル
ファニル基、4-メチルスルホニルアミノメチルフェニルスルファニル基、4-
メトキシカルボニルアミノメチルフェニルスルファニル基又は4-ヒドロキ
シメチルフェニルスルファニル基が好ましく、4-(1-ヒドロキシエチル)
フェニルスルファニル基、4-メタンスルホニルフェニルスルファニル基、4
25 -メチルカルボニルフェニルスルファニル基、4-エチルカルボニルフェニ
ルスルファニル基、4-メチルカルボニルアミノメチルフェニルスルファニ
ル基、4-メチルスルホニルアミノメチルフェニルスルファニル基、4-メトキ
シカルボニルアミノメチルフェニルスルファニル基又は4-ヒドロキシメチ
ルフェニルスルファニル基がより好ましく、中でも4-(1-ヒドロキシエチ

ル)ーフェニルスルファニル基、4-メタンスルホニルフェニルスルファニル基、
4-メチルカルボニルフェニルスルファニル基、4-エチルカルボニルフェ
ニルスルファニル基又は4-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル基がさら
に好ましく、中でも4-メタンスルホニルフェニルスルファニル基が特に好まし

5 い。

X¹がSであり、かつ、A環が5乃至7員のヘテロアリアル基である場合には、
-X¹-A環-R¹-としては、具体的には、例えば5-シアノーピリジン-2-
イルスルファニル基、5-プロモピリジン-2-イルスルファニル基、5-メ
トキシカルボニルピリジン-2-イルスルファニル基、5-ヒドロキシメチル
10 -ピリジン-2-イルスルファニル基、5-メタンスルホニルピリジン-2-イ
ルスルファニル基、5-メチルピリジン-2-イルスルファニル基、5-トリ
フルオロメチルピリジン-2-イルスルファニル基、ピリジン-2イルスル
ファニル基、ピリジン-4-イルスルファニル基、6-メチルピリジン-3-イ
ルスルファニル基、[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル基、
15 5-メチルチオ[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル基、5
-メタンスルホニル[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル基、
[1, 2, 4]-トリアゾール-3-イルスルファニル基、フラン-3-イルス
ルファニル基、チオフェン-3-イルスルファニル基、ピロール-3-イルスル
ファニル基、イミダゾール-2-イルスルファニル基、チアゾール-2-イルス
20 ルファニル基、オキサゾール-2-イルスルファニル基、イソキサゾール-3-
イルスルファニル基、ピラジン-2-イルスルファニル基、ピリミジン-2-イ
ルスルファニル基、ピリダジン-3-イルスルファニル基、3H-ピラゾール-
3-イルスルファニル基等が挙げられ、これらのうち、5-プロモピリジン-
2-イルスルファニル基、5-ヒドロキシメチルピリジン-2-イルスルファ
25 ニル基、5-メタンスルホニルピリジン-2-イルスルファニル基、ピリジン-
2イルスルファニル基、ピリジン-4-イルスルファニル基、[1, 3, 4]チ
アジアゾール-2-イルスルファニル基、5-メタンスルホニル[1, 3, 4]
チアジアゾール-2-イルスルファニル基、[1, 2, 4]-トリアゾール-3-
イルスルファニル基、フラン-3-イルスルファニル基、チオフェン-3-イ

ルスルファニル基、ピロール-3-イルスルファニル基、イミダゾール-2-イルスルファニル基、チアゾール-2-イルスルファニル基、オキサゾール-2-イルスルファニル基、イソキサゾール-3-イルスルファニル基、ピラジン-2-イルスルファニル基、ピリミジン-2-イルスルファニル基、ピリダジン-3-イルスルファニル基、3H-ピラゾール-3-イルスルファニル基が好ましく、
5 中でも5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルスルファニル基、5-メタンスルホニルピリジン-2-イルスルファニル基、ピリジン-2-イルスルファニル基、ピリジン-4-イルスルファニル基、[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル基、5-メタンスルホニル[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル基、[1, 2, 4]-トリアゾール-3-イルスルファニル基、チアゾール-2-イルスルファニル基又はピラジン-2-イルスルファニル基がより好ましく、中でも5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルスルファニル基、5-メタンスルホニルピリジン-2-イルスルファニル基、ピリジン-2-イルスルファニル基、ピリジン-4-イルスルファニル基、[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル基、5-メタンスルホニル[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル基、[1, 2, 4]-トリアゾール-3-イルスルファニル基又はチアゾール-2-イルスルファニル基がさらに好ましく、中でもピリジン-2-イルスルファニル基、ピリジン-4-イルスルファニル基、[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル基、[1, 2, 4]-トリアゾール-3-イルスルファニル基又はチアゾール-2-イルスルファニル基が特に好ましい。

X^1 がOであり、かつ、A環が5乃至7員のヘテロアリール基である場合には、
- X^1 -A環- R^1 としては、具体的には、例えばピリミジン-4-イルオキシ基、
ピリダジン-3-イルオキシ基、ピラジン-2-イルオキシ基、ピリジン-2-イルオキシ基、
25 2-ヒドロキシ-ピリジン-3-イルオキシ基、2-ヒドロキシ-ピリジン-4-イルオキシ基、5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メチルカルボニル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-(1-ヒドロキシエチル)-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メトキシカルボニルアミノメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メタンスルホニルピリジン-2-イル

- ルオキシ基、5-メトキシカルボニル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-シア
ノ-ピリジン-2-イルオキシ基、5-プロモ-ピリジン-2-イルオキシ基、
5-ジメチルカルバモイル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メトキシカルボ
ニル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メチルカルボニルアミノメチル-ピリ
5 ジン-2-イルオキシ基、5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ
基、5-メチルカルボニル-イミダゾール-2-イルオキシ基、6-ヒドロキシ
メチル-ピリミジン-2-イルオキシ基、6-メチルカルボニル-ピリミジン-
2-イルオキシ基、6-メタンスルホニルピリミジン-2-イルオキシ基、6-
ヒドロキシメチル-ピリダジン-3-イルオキシ基、6-メチルカルボニル-ピ
10 リダジン-3-イルオキシ基、6-メタンスルホニルピリダジン-3-イルオキ
シ基、5-ヒドロキシメチル-ピラジン-2-イルオキシ基、5-メチルカルボ
ニル-ピラジン-2-イルオキシ基、5-メタンスルホニルピラジン-2-イル
オキシ基、6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ基、6-メタンスル
ホニルピリジン-3-イルオキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、ピリジン-
15 4-イルオキシ基、6-イソプロピルスルホニルピリジン-3-イルオキシ基等
が挙げられ、これらのうち、ピリミジン-4-イルオキシ基、ピリダジン-3-
イルオキシ基、ピラジン-2-イルオキシ基、ピリジン-2-イルオキシ基、2-
ヒドロキシ-ピリジン-3-イルオキシ基、2-ヒドロキシ-ピリジン-4-
イルオキシ基、5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メチ
20 ルカルボニル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-(1-ヒドロキシエチル)-
ピリジン-2-イルオキシ基、5-メトキシカルボニルアミノメチル-ピリジ
ン-2-イルオキシ基、5-メタンスルホニルピリジン-2-イルオキシ基、5-
プロモ-ピリジン-2-イルオキシ基、5-ジメチルカルバモイル-ピリジン-
2-イルオキシ基、5-メチルカルボニルアミノメチル-ピリジン-2-イルオ
25 キシ基、5-メチルカルボニル-イミダゾール-2-イルオキシ基、6-ヒドロ
キシメチル-ピリミジン-2-イルオキシ基、6-メチルカルボニル-ピリミジ
ン-2-イルオキシ基、6-メタンスルホニルピリミジン-2-イルオキシ基、
6-ヒドロキシメチル-ピリダジン-3-イルオキシ基、6-メチルカルボニル
-ピリダジン-3-イルオキシ基、6-メタンスルホニルピリダジン-3-イル

- オキシ基、5-ヒドロキシメチル-ピラジン-2-イルオキシ基、5-メチルカルボニル-ピラジン-2-イルオキシ基、5-メタンスルホニルピラジン-2-イルオキシ基、6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ基、6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ、ピリジン-3-イルオキシ基、ピリジン-4-イルオキシ基が好ましく、中でもピラジン-2-イルオキシ基、ピリジン-2-イルオキシ基、2-ヒドロキシ-ピリジン-3-イルオキシ基、2-ヒドロキシ-ピリジン-4-イルオキシ基、5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メチルカルボニル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-(1-ヒドロキシエチル)-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メトキシカルボニルアミノメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メタンスルホニルピリジン-2-イルオキシ基、5-メチルカルボニルアミノメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-ヒドロキシメチル-ピラジン-2-イルオキシ基、5-メチルカルボニル-ピラジン-2-イルオキシ基、5-メタンスルホニルピラジン-2-イルオキシ基、6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ基、6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ基がより好ましく、中でも2-ヒドロキシ-ピリジン-3-イルオキシ基、2-ヒドロキシ-ピリジン-4-イルオキシ基、5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-メチルカルボニル-ピリジン-2-イルオキシ基、5-(1-ヒドロキシエチル)-ピリジン-2-イルオキシ基又は5-メタンスルホニルピリジン-2-イルオキシ基、6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ基、6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ基がさらに好ましい。

X^2 は、O、S又は CH_2 を示し、これらのうち、O又は CH_2 が好ましく、Oがより好ましい。

- R^2 は、ハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、アミノ基（該アミノ基は、1若しくは2のアルカノイル基又は低級アルキル基で更に置換されていてもよい）、アルコキシ基及びN-アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を1又は2有していてもよい、炭素数3乃至7の環状アルキル基、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基又は低級アルケニル基を示す。

R^2 が示す「ハロゲン原子」とは、前記定義と同様の基が挙げられる。これらのうち、

塩素原子又はフッ素原子が好ましい。

R^2 が示す「アルコキシカルボニル基」とは、前記定義のアルコキシ基を有するカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、
5 プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

R^2 が示す「炭素数3乃至7の環状アルキル基」としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられ、これらのうち、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基が好
10 ましく、シクロペンチル基がより好ましい。

R^2 が、炭素数3乃至7の環状アルキル基を構成する場合には、該環を構成する炭素原子であって、 X^2 と結合する炭素原子を除いた任意の炭素原子の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置き換わっていてもよい。

R^2 が示す「炭素数3乃至7の環状アルキル基を構成する炭素原子（ X^2 と結合する炭素原子を除く）の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置換されている基」としては、該炭素原子が、酸素原子、NH又はN-アルカノイル基で置換されている場合が好ましく、酸素原子又はN-アルカノイル基で置換されている場合がより好ましい。該 R^2 としては、より具体的には、例
20 えばテトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-アセチルピペリジニル基が好ましく、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基又はN-アセチルピペリジニル基がより好ましい。

R^2 が示す「直鎖若しくは分岐の低級アルキル基」としては、前記定義と同意義の低級アルキル基を示す。該低級アルキル基としては、エチル基、プロピル基、
25 イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基が好ましく、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基がより好ましい。

R^2 が示す「低級アルケニル基」としては、前記定義と同様のものが挙げられ、これらのうち、プロペニル基、イソプロペニル基、イソブテニル基が好ましく、イソプロペニル基がより好ましい。

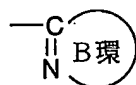
R²としては、炭素数3乃至7の環状アルキル基、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基又は炭素数3乃至7の環状アルキル基を構成する炭素原子（該環を構成する炭素原子のうち、X²と結合する炭素原子を除く）の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置換されている基が好ましく、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基又は炭素数3乃至7の環状アルキル基を構成する炭素原子（該環を構成する炭素原子のうち、X²と結合する炭素原子を除く）の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置換されている基が好ましい。

従って、-X²-R²としては、例えば、プロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、3-メトキシ-2-メチルプロピル基、2-メトキシメチルプロピル基、4-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシメチルプロピル基、3-ヒドロキシブチル基、3-メトキシブチル基、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、3-ヒドロキシブチル基、3-メチルカルバモイルプロピル基、3-アセチルアミノ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシメチル-3-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、エトキシ基、イソプロポキシ基、2-メトキシ-1-メチルエトキシ基、1-メトキシメチルプロポキシ基、3-ヒドロキシ-1-メチルプロポキシ基、1-ヒドロキシメチルプロポキシ基、2-アミノ-1-エトキシ基、2-ヒドロキシプロポキシ基、2-メトキシプロポキシ基、2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基、2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ基、1-カルボキシエトキシ基、2-メチルカルバモイルエトキシ基、2-アセチルアミノ-1-メチルエトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、2-ヒドロキシシクロペンチルオキシ基、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ基、テトラヒドロフラン-2-イルオキシ基、テトラヒドロフラン-4-イルオキシ基、ピペリジン-4-イルオキシ基、ピペリジン-3-イルオキシ基、ピロリジン-3-イルオキシ基、ピロリジン-2-イルオキシ基、1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ基、1-アセチルピペリジン-3-イルオキシ基、3-アリルオキシ基、3-イソプロペニルオキシ基、1-メチルアリルオキシ基、2-フルオロ-1-フルオロメチルエト

- キシ基、2-フルオロ-1-メチル-エトキシ基、2-クロロ-1-メチル-エトキシ基等が挙げられ、これらのうち、エトキシ基、イソプロポキシ基、2-メトキシ-1-メチル-エトキシ基、1-メトキシメチル-プロポキシ基、3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ基、1-ヒドロキシメチル-プロポキシ基、
- 5 2-ヒドロキシ-プロポキシ基、2-メトキシプロポキシ基、2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ基、2-ヒドロキシ-エトキシ基、2-メチルカルバモイル-エトキシ基、2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、2-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ基、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ基、テトラヒドロフラン-2-イルオキシ基、
- 10 テトラヒドロピラン-3-イルオキシ基、テトラヒドロフラン-4-イルオキシ基、ピペリジン-4-イルオキシ基、ピペリジン-3-イルオキシ基、ピロリジン-3-イルオキシ基、ピロリジン-2-イルオキシ基、1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ基、1-アセチル-ピペリジン-3-イルオキシ基、3-イソプロペニルオキシ基、1-メチル-アリルオキシ基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、3-メトキシ-2-メチル-プロピル基、2-メトキシメチル-ブチル基、4-ヒドロキシ-2-メチル-ブチル基、2-ヒドロキシメチル-ブチル基、3-ヒドロキシ-ブチル基、3-メトキシブチル基、3-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル基、3-ヒドロキシ-ブチル基、3-メチルカルバモイル-プロピル基、3-アセチルアミノ-2-メチル-プロピル基、2-
- 15 -ヒドロキシメチル-3-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ基、2-フルオロ-1-メチル-エトキシ基、2-クロロ-1-メチル-エトキシ基が好ましく、中でも、2-メトキシ-1-メチル-エトキシ基、1-メトキシメチル-プロポキシ基、3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ基、1-ヒドロキシメチル-プロポキシ基、2-
- 20 ヒドロキシ-プロポキシ基、2-メトキシプロポキシ基、2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ基、2-ヒドロキシ-エトキシ基、2-メチルカルバモイル-エトキシ基、2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、2-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ基、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ基、テトラヒドロピラン-3-イルオキシ

- 基、1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ基、1-アセチル-ピペリジン-3-イルオキシ基、3-イソプロペニルオキシ基、3-メトキシ-2-メチル-プロピル基、2-メトキシメチル-ブチル基、4-ヒドロキシ-2-メチル-ブチル基、2-ヒドロキシメチル-ブチル基、3-ヒドロキシ-ブチル基、3-メトキシブチル基、3-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル基、3-ヒドロキシ-ブチル基、3-メチルカルバモイル-プロピル基、3-アセチルアミノ-2-メチル-プロピル基、2-ヒドロキシメチル-3-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ基、2-フルオロ-1-メチル-エトキシ基がさらに好ましく、中でも、2-メトキシ-1-メチル-エトキシ基、1-メトキシメチル-プロポキシ基、3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ基、1-ヒドロキシメチル-プロポキシ基、2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ基、2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ基、2-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ基、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ基、1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ基、3-メトキシ-2-メチル-プロピル基、2-メトキシメチル-ブチル基、4-ヒドロキシ-2-メチル-ブチル基、2-ヒドロキシメチル-ブチル基、3-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル基、3-アセチルアミノ-2-メチル-プロピル基、2-ヒドロキシメチル-3-プロペニル基、2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ基が特に好ましい。

- 20 B環は、前記式 (I I I)



(III)

で表される基であって、前記式 (I) のアミド基の窒素原子と結合した該B環中の炭素原子が、該環中の窒素原子と共にC=Nを形成する、単環の又は双環のヘテロアリール基を示す。

- 25 ここで、B環が示す「ヘテロアリール基」とは、前記式 (I) で表されるアミド結合と結合したB環中の炭素原子が、窒素原子と共にC=Nを形成する式 (I I I) で表される前記定義の「ヘテロアリール基」を意味する。なお、B環内の

C=Nの二重結合の表示は、形式上の表示であって、B環がヘテロアリール基であればよい。

B環としては、該環のヘテロアリール基に5-アルコキシカルボニル-ピリジン-2-イル基又は5-カルボキシル-ピリジン-2-イル基を含まない場合が
5 好ましく、前記式(I)のアミド基の窒素原子と結合した該環中の炭素原子と共にC=Nを形成する窒素原子の他に、B環内に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1有する単環の又は双環のヘテロアリール基である場合がより好ましい。

さらに、B環としては、前記式(I)のアミド基の窒素原子と結合した該B環
10 中の炭素原子と共にC=Nを形成する窒素原子の他に、B環内に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1有する単環の又は双環のヘテロアリール基であり、かつ、B環がチアゾール基である場合には、該チアゾール基の5位の置換基がイソプロピル基を含まない場合が特に好ましい。

15 B環が単環である場合には、該単環を構成する原子の数は、5又は6であることが好ましく、5であることがより好ましい。また、B環が双環である場合には、5又は6員の単環とベンゼン環又はピリジン環とが縮合した9乃至10員の双環が好ましく、5員の単環とピリジン環とが縮合した9員の双環がより好ましい。

B環としては、具体的には、例えば、チアゾリル基、イミダゾリル基、イソチ
20 アゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピリミジニル基、ピリドチアゾリル基又はベンゾチアゾリル基等が挙げられ、これらのうち、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリ
25 ジル基、ピリドチアゾリル基又はピラゾリル基が好ましく、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソキサゾリル基、ピリドチアゾリル基又はピラゾリル基がより好ましい。

B環は、R³で示される置換基を該環内に1又は2有していてもよい。

ここでR³は、低級アルキル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、低級ジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシアルキル基(該

ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)、アミノアルキル基、アルカノイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基及びシアノ基から選択される基を示す。

5 B環が上記R³を環内に2有している場合には、これらは同一又は異なっているてもよい。

R³のB環上の結合位置は、B環が5乃至7員の単環のヘテロアリール基又は9乃至11員の双環のヘテロアリール基のいずれの場合であっても、B環上の結合可能な位置であれば、特に限定されることはない。

R³としては、これらのうち、低級アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、
10 ヒドロキシアルキル基(該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)、アミノアルキル基又はアルカノイル基が好ましく、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基(該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)、アルカノイル基がより好ましい。

15 R³としては、具体的には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、メトキシエチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、アミノ
20 メチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基等が挙げられ、これらのうち、メチル基、エチル基、塩素原子、フッ素原子、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アミノメチル基、アミノエチル基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル
25 基等が好ましく、メチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メチルカルボニル基がより好ましい。

従って、下記式(VII)

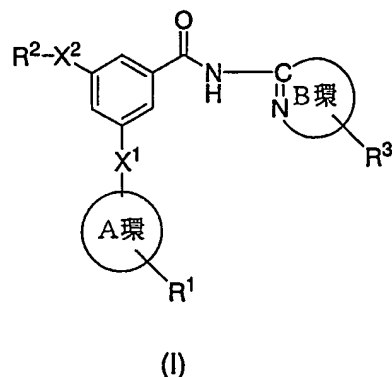


(VII)

- 〔式中、各記号は前記定義に同じ〕で表される基としては、具体的には、例えば
- チアゾール-2-イル基、4-メチルチアゾール-2-イル基、4-ヒドロキシメチルチアゾール-2-イル基、4-メトキシカルボニルチアゾール-2-イル基、
- 5 4-メトキシメチルチアゾール-2-イル基、4-アミノメチルチアゾール-2-イル基、4-シアノチアゾール-2-イル基、4-シアノチアゾール-2-イル基、4-フルオロチアゾール-2-イル基、イミダゾール-2-イル基、4-メチルイミダゾール-2-イル基、4-メトキシカルボニルイミダゾール-2-イル基、イソチアゾール-3-イル基、4-ヒドロキシメチルイソチアゾール-3-イル基、〔1, 3, 4〕チアジアゾール-2-イル基、5-アセチル〔1, 3, 4〕チアジアゾール-2-イル基、〔1, 2, 4〕トリアゾール-2-イル基、5-ヒドロキシメチル〔1, 2, 4〕トリアゾール-3-イル基、ピラジン-2-イル基、ピリジン-2-イル基、4-メチルピリジン-2-イル基、4-メトキシメチルイミダゾール-2-イル基、
- 15 4-アセチルイミダゾール-2-イル基、5-ヒドロキシメチルイミダゾール-2-イル基、5-メチル〔1, 3, 4〕チアジアゾール-2-イル基、5-フルオロ〔1, 3, 4〕チアジアゾール-2-イル基、5-メチル〔1, 2, 4〕トリアゾール-2-イル基、5-アセチル〔1, 2, 4〕トリアゾール-3-イル基、イソキサゾール-3-イル基、4-メトキシメチルイソキサゾール-2-イル基、5-メチルイソキサゾール-3-イル基、5-ヒドロキシメチルイソキサゾール-3-イル基、5-メトキシメチルイソキサゾール-3-イル基、5-メチルカルボニルイソキサゾール-3-イル基、5-クロロイソキサゾール-3-イル基、5-アミノメチルイソキサゾール-3-イル基、ピラゾール-3-イル基、4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル基、6-メチルピリダジン-3-イル基、チアゾール-4-イル、2-メチルチアゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-イル、3-メチル〔1, 2, 4〕チアジアゾール-5-イル基、1-
- 20
- 25

メチル-1H-ピラゾール-3-イル基、が好ましい。

以上より、本発明に係る式 (I)



[式中、各記号は前記定義に同じ] で表される化合物としては、より具体的には、

- 5 例えは 5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-エトキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、
- 10 5-シクロペンチルオキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-
- 15 -メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-
- 20 ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピラゾール-3-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピラジン-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(3-メトキシ-1-メチル-プロ

- ポキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピリミジン-4-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(ピリミジン-2-イル)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベンズアミド、5-(2-アミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシメチル-アリル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-

- メタンスルホニルフェノキシ) -N- (4-メチル-チアゾール-2-イル)
 -5- (ピペリジン-4-イル-オキシ) -ベンズアミド塩酸塩、5- (1-ア
 セチル-ピペリジン-4-イル-オキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキ
 シ) -N- (4-メチル-チアゾール-2-イル) -ベンズアミド、2- [3-
 5 (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (4-メチル-チアゾール-2-イ
 ル-カルバモイル) -フェノキシ] プロピオン酸、5- (3-ヒドロキシ-1-
 メチル-プロポキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-チアゾ
 ール-2-イル-ベンズアミド、3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5
 - (1-メチルカルバモイル-エトキシ) -N- (4-メチル-チアゾール-2
 10 -イル) -ベンズアミド、5- (2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ)
 -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベン
 ズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -
 5-イソプロポキシ-3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、
 5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニル
 15 フェノキシ) -N-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ
 -エトキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-チアゾール-2
 -イル-ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ) -3-
 (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミ
 ド、N- (4-アセチル-チアゾール-2-イル) -5- (2-ヒドロキシ-1
 20 -メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミ
 ド、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (4-ヒドロキシメ
 チル-チアゾール-2-イル) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベ
 ンズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル]
 -5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニ
 25 ルフェノキシ) -ベンズアミド、3- (3-フルオロ-4-メタンスルホニルフ
 エノキシ) -5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N-チアゾール
 -2-イル-ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -
 3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- (5-メチル-チアゾール-2
 -イル) -ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-

- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- ([1, 2, 4] チアゾール-5-イル) -ベンズアミド、N- (4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- (5-メトキシカルボニル-ピリジン-2-イル) -ベンズアミド、6- [5-イソプロポキシ-3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンゾイルアミノ] ニコチン酸、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (イソキサゾール-3-イル) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、N- (5-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) -5-イソプロポキシ-3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -ベンズアミド、N- (4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- (2-メチルチアゾール-4-イル) -ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- (4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル) -ベンズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -ベンズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -ベンズアミド、N- (2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル) -5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- (5-メトキシカルボニル-ピリジン-2-イル) -ベンズアミド、6- [5-イソプロポキシ-3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンゾイルアミノ] ニコチン酸、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (イソキサゾール-3-イル) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、N- (5-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) -5-イソプロポキシ-3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -ベンズアミド、N- (4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- (2-メチルチアゾール-4-イル) -ベンズアミド、5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- (4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル) -ベンズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -ベンズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ) -5- (テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -ベンズアミド、N- (2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル) -5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニルフェノキシ)

- シ) -ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メチルカルバモイル-フェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メチルカルボニルアミノメチル-フェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルアミノメチル-フェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-[4-(1-ヒドロキシ-プロピル)-フェノキシ]-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、6-[3-イソプロポキシ-5-(チアゾール-2-イルカルバモイル)-フェノキシ]-ニコチン酸メチルエステル、3-(5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(5-アセチル-ピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メトキシカルボニル-ピラジン-2-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(5-シアノ-ピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル-オキシ)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-([1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾロ[5, 4-b]-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-チアゾール-2-イルスルファニル-N-チアゾ

- ールー2-イルーベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-([1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチルスルファニル-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチル-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、5-(テトラヒドロフラン-3-イルーオキシ)-N-チアゾール-2-イル-3-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-([1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-([1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-([1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェニルスルファニル)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、3-(3-フルオロ-フェニルチオ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(ピリジン-4-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メチル-ピリジン-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イルーベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル)-ベンズアミド、N-[3-ヒドロキシメチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフ

- エノキシ) -N- [5-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル] ベン
 ズアミド、5-(ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-3-(4-メタンスルホ
 ニルフェノキシ) -N-(3-メトキシ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イ
 ル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4
 5 -メタンスルホニルフェノキシ) -N-(1, 2, 5-チアジアゾール-3-イ
 ル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4
 -メタンスルホニルフェノキシ) -N-(4-トリフルオロメチル-チアゾール
 -2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-
 3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(4, 5, 6, 7-テトラヒド
 10 ロベンゾチアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メ
 チル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(ピリダジ
 ン-3-イル) -ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)
 -N-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]-トリアゾール-5-イル)-3-(
 (4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1
 15 -メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(3-
 メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル) ベンズアミド、5-(2
 -ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メ
 チル-エチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノ
 キシ) ベンズアミド、N-(4-シアノ-チアゾール-2-イル)-5-(2-
 20 ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)
 ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メ
 タンスルホニルフェノキシ) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)
 ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタン
 スルホニルフェノキシ) -N-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド、5-(2
 25 -ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキ
 シ) -N-(5-メチル-イソチアゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(3
 -ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキ
 シ) -N-(チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1
 -メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(5-

- メトキシ-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル
-2-メチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-
(チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-
エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1H-[1, 2,
5 3] トリアゾール-4-イル) ベンズアミド、N-(1-アセチル-1H-ピラ
ゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-
メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メ
チル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(ピラゾ
ール-3-イル) ベンズアミド、N-(5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタチ
10 アゾール-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-
(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチ
ル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチ
ル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-
メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チエノ
15 [3, 2-d] チアゾール-2-イル) ベンズアミド、3-(3-フルオロ-4-
メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキ
シ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-
メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)
-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-シアノ-フェノキシ)
20 -5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-
ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-エチルスルホニルフェノキシ)
-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-
ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-
3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-
25 -メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ
-1-メチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-
(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-エタン
スルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-
(イソキサゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メ

- チルーエトキシ) - 3 - (4-イソプロピルスルホニルフェノキシ) - N - (1
-メチルー1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ
-1-メチルーエトキシ) - N - (4-ヒドロキシ-4-メチルー4, 5, 6,
6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタチアゾール-2-イル) - 3 - (4
5 -メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、3 - (4-ジメチルカルバモイ
ルーフェノキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチルーエトキシ) - N - (1
-メチルー1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (4-アセチルフ
ェノキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチルーエトキシ) - N - (1-メチ
ルー1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-
10 -メチルーエトキシ) - N - (1-メチルー1H-ピラゾール-3-イル) - 3 -
(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルスルファニル) ベンズアミド、N - (1
-エチルー1H-ピラゾール-3-イル) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチルー
エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5 - (2-
ヒドロキシ-1-メチルーエトキシ) - 3 - (6-メタンスルホニルピリジン-
15 3-イルオキシ) - N - (1-メチルー1H-ピラゾール-3-イル) ベンズア
ミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチルーエトキシ) - 3 - (4-メトキシカ
ルボニルアミノメチルーフェノキシ) - N - (3-メチルー1, 2, 4-チアジ
アゾール-5-イル) ベンズアミド、5 - (1-ヒドロキシメチループロボキシ)
- 3 - (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) - N - (1-メチルー
20 -1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (6-メタンスルホニルピ
リジン-3-イルオキシ) - 5 - (1-メトキシメチループロボキシ) - N - (1
-メチルー1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - イソプロボキシー
3 - (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) - N - (1-メチルー
1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-フルオロ-1-フルオ
25 ロメチルーエトキシ) - 3 - (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)
- N - (1-メチルー1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (6-
エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メ
チルーエトキシ) - N - (イソキサゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-
ヒドロキシ-1-メチルーエトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェニル

- スルファニル) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-シクロプロピルオキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -5-(1-メトキシメチル-プロポキシ) -N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-3-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル) -フェノキシ] プロピオン酸-tert-ブチルエステル、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -N-(ピラゾール-3-イル) -ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -5-(テトラヒドロフラン-3-イル) ベンズアミド、N-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル) -5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル) -フェノキシ] プロピオン酸、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(ピ

- ラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド
- 5 5-(2-フルオロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-クロロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) ベンズアミド、3-(4-ジメチルスルファモイルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(3-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-イソプロピルスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(3-クロロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン
- 10 15 20 25

ー3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-
エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジ
ン-3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エト
キシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-
5 4-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エ
トキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン
-4-イルオキシ) ベンズアミド、2-[3-(6-エタンスルホニルピリジン
-3-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモ
イル)-フェノキシ] プロピオン酸、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル
10 -エトキシ)-3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-
(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド等である化合物が挙
げられ、これらのうち、例えば5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニ
ルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5
-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフ
15 エノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-エトキシ-3-(4
-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2
-イル) ベンズアミド、5-シクロペンチルオキシ-3-(4-メタンスルホニ
ルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタン
スルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-N-
20 チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)
-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-
ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ
-1-メトキシメチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、
3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-イソプロポキシ
25 -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェ
ノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-(4-メチル-チア
ゾール-2-イル)-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)
-5-(3-メトキシ-1-メチル-プロポキシ)-N-チアゾール-2-イル
-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-3-(4

- メタンスルホニルフェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、
 N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) -5-イソプロポキシ-
 3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、N-(イソオキサゾ-
 ール-3-イル) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(1-メト
 5 キシメチル-プロポキシ) -ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノ
 キシ) -5-(1-メトキシメチル-プロポキシ) -N-[1, 3, 4] チアジ
 アゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)
 -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(4-メチル-チアゾール-
 2-イル) -ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イ
 10 ル) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(1-メトキシメチル-
 プロポキシ) -ベンズアミド、5-(2-アミノ-1-メチル-エトキシ) -3-
 -(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズア
 ミド、5-(2-ヒドロキシ-プロポキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェ
 ノキシ) -N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) -ベンズアミド、3-(4-
 15 -メタンスルホニルフェノキシ) -5-(2-メトキシ-プロポキシ) -N-(4-
 -メチル-チアゾール-2-イル) -ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-
 (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(チアゾロ[5, 4-b] ピリジン
 -2-イル) -ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシメチル-アリル) -3-(4-
 -メタンスルホニルフェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、
 20 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニル
 フェノキシ) -N-チアゾロ[5, 4-b] ピリジン-2-イル-ベンズアミド、
 5-(3-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) -3-(4-メタンスルホニル
 フェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(1-アセチル
 -ピペリジン-4-イルオキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -
 25 N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) -ベンズアミド、2-[3-(4-
 -メタンスルホニルフェノキシ) -5-(4-メチル-チアゾール-2-イル-カ
 ルバモイル) -フェノキシ] プロピオン酸、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル
 -プロポキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-チアゾール-
 2-イル-ベンズアミド、5-(2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ)

- ー3ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ーNーチアゾールー2ーイルーベン
ズアミド、Nー[4ー(1ーヒドロキシーエチル)ーチアゾールー2ーイル]ー
5ーイソプロポキシー3ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ーベンズアミド、
5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ー3ー(4ーメタンスルホニル
5 フェノキシ)ーNーピリジンー2ーイルーベンズアミド、5ー(2ーヒドロキシ
ーエトキシ)ー3ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ーNーチアゾールー2
ーイルーベンズアミド、5ー(2ーヒドロキシーシクロペンチルオキシ)ー3ー
(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ーNーチアゾールー2ーイルーベンズアミ
ド、Nー(4ーアセチルーチアゾールー2ーイル)ー5ー(2ーヒドロキシー1
10 ーメチルーエトキシ)ー3ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ーベンズアミ
ド、5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ーNー(4ーヒドロキシメ
チルーチアゾールー2ーイル)ー3ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ーベ
ンズアミド、Nー[4ー(1ーヒドロキシーエチル)ーチアゾールー2ーイル]
ー5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ー3ー(4ーメタンスルホニ
15 ルフェノキシ)ーベンズアミド、3ー(3ーフルオロー4ーメタンスルホニルフ
ェノキシ)ー5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ーNーチアゾール
ー2ーイルーベンズアミド、5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ー
3ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ーNー(5ーメチルーチアゾールー2
ーイル)ーベンズアミド、5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ー3ー
20 (4ーメタンスルホニルフェノキシ)ーNー([1, 2, 4]チアジアゾールー
5ーイル)ーベンズアミド、Nー(4ーヒドロキシメチルーチアゾールー2ーイ
ル)ー3ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ー5ー(2ーメトキシー1ーメ
チルーエトキシ)ーベンズアミド、5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキ
シ)ー3ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ーNー(5ーメトキシカルボニ
25 ルーピリジンー2ーイル)ーベンズアミド、6ー[5ーイソプロポキシー3ー(4
ーメタンスルホニルフェノキシ)ーベンゾイルアミノ]ニコチン酸、5ー(2
ーヒドロキシー1ーメチループロポキシ)ー3ー(4ーメタンスルホニルフェノキ
シ)ーNーチアゾールー2ーイルーベンズアミド、5ー(2ーヒドロキシー1
ーメチルーエトキシ)ーNー(イソキサゾールー3ーイル)ー3ー(4ーメタンス

- ルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、N-(5-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) -5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(2-メチルチアゾール-4-イル) -ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル) -ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(2,5-ジメチルチアゾール-4-イル) -5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メチルカルバモイル-フェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メチルカルボニルアミノメチル-フェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルアミノメチル-フェノキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-[4-(1-ヒドロキシ-プロピル) -フェノキシ] -5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、6-[3-イソプロポキシ-5-(チアゾール-2-イルカルバモイル) -フェノキシ] -ニコチン酸メチルエステル、3-(5-ヒドロキシメチル-ピリ

- ジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-
 ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メタンスルホニルピリジン-2-
 イル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(5-アセチル-ピ
 リジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-
 5 -ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メトキシカルボニル-ピラジ
 ン-2-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(5-
 シアノ-ピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾー
 ル-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-
 ジヒドロ-ピリジン-4-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベン
 10 ズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジ
 ン-3-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソ
 プロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル-オキ
 シ)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イ
 ソプロポキシ-3-([1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)
 15 -N-チアゾロ[5, 4-b]-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イソプ
 ロポキシ-3-(4-メチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファ
 ニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-
 チアゾール-2-イルスルファニル-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、
 5-イソプロポキシ-3-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスル
 20 ファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-
 3-([1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾー
 ル-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチルスルファ
 ニル-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾー
 ル-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチル-[1,
 25 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-
 ベンズアミド、5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-N-チアゾ
 ール-2-イル-3-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファ
 ニル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-
 (4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-([1, 3, 4] チアジアゾール

- 2-イルスルファニル) -ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル
 -プロポキシ) -N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) -3-([1, 3,
 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル) -ベンズアミド、5-(2-ヒド
 5 ロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-([1, 3, 4] チアジアゾール-2-
 イルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒ
 ドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェニルスル
 ファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(3-フルオロー
 フェニルチオ) -5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N-チアゾ
 ール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)
 10 -3-(ピリジン-4-イルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベン
 ズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(6-メチル
 -ピリジン-3-イルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミ
 ド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホ
 ニルフェノキシ) -N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-
 15 イル) -ベンズアミド、N-[3-ヒドロキシメチル-1, 2, 4-チアジアゾ
 ール-5-イル] -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(2-メト
 キシ-1-メチル-エトキシ) -ベンズアミド、5-(ヒドロキシ-1-メチルエ
 トキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(3-メトキシ-1,
 2, 4-チアジアゾール-5-イル) -ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1
 20 -メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(1,
 2, 5-チアジアゾール-3-イル) -ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1
 -メチル-エトキシ) -N-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]-トリアゾ
 ール-5-イル) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド、5-
 (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N-[4-(1-ヒドロキシ-1
 25 -メチル-エチル)-チアゾール-2-イル] -3-(4-メタンスルホニルフ
 ェノキシ) -ベンズアミド、N-(4-シアノ-チアゾール-2-イル) -5-(2
 -ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキ
 シ) -ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4
 -メタンスルホニルフェノキシ) -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-

- イル) ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(5-メチル-イソチアゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(5-メトキシ-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イル) ベンズアミド、N-(1-アセチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、N-(5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペ
ンタチアゾール-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チエノ[3, 2-d] チアゾール-2-イル) ベンズアミド、3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-シアノ-フェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-エチルスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-

- 1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-イソプロピルスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(4-ヒドロキシ-4-メチル-4, 5, 6, 6 a-テトラヒドロ-3 aH-シクロペンタチアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、3-(4-アセチルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、N-(1-エチル-1 H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メトキシカルボニルアミノメチル-フェノキシ)-N-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニル

- ルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-3-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル) ベンズアミド、N-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-

- ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド5-(2-フルオロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-クロロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミド、3-(4-ジメチルスルファモイルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(3-クロロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-4-イルオキシ)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-4-イルオキシ)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド等である化合物が好ましく、中でも例えば5-イソ

- プロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)*-N-(4-メチルチア
 ザール-2-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エト
 キシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアザール-2-イル
 -ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒド
 5 ロフラン-3-イルオキシ)-N-チアザール-2-イル-ベンズアミド、3-
 (4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エト
 キシ)-N-チアザール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニ
 ルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エトキシ)-N-
 チアザール-2-イル-ベンズアミド、3-(2-フルオロ-4-メタンスルホ
 10 ニルフェノキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアザール-2-イル-ベンズア
 ミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-
 プロポキシ)-N-(4-メチル-チアザール-2-イル)-ベンズアミド、3-
 (4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(3-メトキシ-1-メチル-プ
 ロポキシ)-N-チアザール-2-イル-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシ
 15 メチル-チアザール-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスル
 ホニルフェノキシ)-ベンズアミド、N-(イソオキサザール-3-イル)-3-
 (4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキ
 シ)-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メ
 トキシメチル-プロポキシ)-N-[1, 3, 4]チアジアザール-2-イル-
 20 ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタン
 スルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアザール-2-イル)-ベンズ
 アミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアザール-2-イル)-3-(4-メ
 タンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベン
 ズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N
 25 -(チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル)-ベンズアミド、5-(2-
 ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)
 -N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-(3-
 ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)
 -N-チアザール-2-イル-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチ

- ループロポキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール
- 2-イル-ベンズアミド、5 - (2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ)
- 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベン
ズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] -
- 5 5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、
5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニル
フェノキシ) - N-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ
-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2
-イル-ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ) - 3 -
- 10 (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミ
ド、N- (4-アセチル-チアゾール-2-イル) - 5 - (2-ヒドロキシ-1
-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - ベンズアミ
ド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N- (4-ヒドロキシメ
チル-チアゾール-2-イル) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - ベ
- 15 ンズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル]
- 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニ
ルフェノキシ) - ベンズアミド、3 - (3-フルオロ-4-メタンスルホニルフ
ェノキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N-チアゾール
- 2-イル-ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -
- 20 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N- ([1, 2, 4] チアジアゾール
- 5-イル) - ベンズアミド、N- (4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2
-イル) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2-メトキシ-1
-メチル-エトキシ) - ベンズアミド、6 - [5-イソプロポキシ-3 - (4-
メタンスルホニルフェノキシ) - ベンゾイルアミノ] ニコチン酸、5 - (2-ヒ
- 25 ドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N- (イソキサゾール-3-イル) - 3 -
(4-メタンスルホニルフェノキシ) - ベンズアミド、N- (5-ヒドロキシメ
チル-チアゾール-2-イル) - 5-イソプロポキシ-3 - (4-メタンスルホ
ニルフェノキシ) - ベンズアミド、N- [4- (1-ヒドロキシ-エチル) -チ
アゾール-2-イル] - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2-

- メトキシ-1-メチル-エトキシ)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(2-メチルチアゾール-4-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-ベンズアミド、
- 5 N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-ベンズアミド、N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-ベンズアミド、N-(2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、3-(5-アセチル-ピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル-オキシ)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾロ[5, 4-b]-
- 20 ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-チアゾール-2-イルスルファニル-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチル-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-
- 25

- ーイルーベンズアミド、5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ーNー
(4ーメチルーチアゾールー2ーイル)ー3ー([1, 3, 4]チアジアゾール
ー2ーイルスルファニル)ーベンズアミド、5ー(3ーヒドロキシー1ーメチル
ープロボキシ)ーNー(4ーメチルーチアゾールー2ーイル)ー3ー([1, 3,
5 4]チアジアゾールー2ーイルスルファニル)ーベンズアミド、5ー(2ーヒド
ロキシー1ーメチルーエトキシ)ー3ー([1, 3, 4]チアジアゾールー2ー
イルスルファニル)ーNーチアゾールー2ーイルーベンズアミド、5ー(2ーヒ
ドロキシー1ーメチルーエトキシ)ー3ー(4ーメタンスルホニルフェニルスル
ファニル)ーNーチアゾールー2ーイルーベンズアミド、3ー(3ーフルオロー
10 フェニルチオ)ー5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ーNーチアゾ
ールー2ーイルーベンズアミド、5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)
ー3ー(ピリジンー4ーイルスルファニル)ーNーチアゾールー2ーイルーベン
ズアミド、5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ー3ー(6ーメチル
ーピリジンー3ーイルスルファニル)ーNーチアゾールー2ーイルーベンズアミ
15 ド、5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ー3ー(4ーメタンスルホ
ニルフェノキシ)ーNー(3ーメチルー[1, 2, 4]ーチアジアゾールー5ー
イル)ーベンズアミド、5ー(ヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ー3ー(4ー
メタンスルホニルフェノキシ)ーNー(3ーメトキシー1, 2, 4ーチアジアゾ
ールー5ーイル)ーベンズアミド、5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)
20 ーNー(3ーイソプロピルー[1, 2, 4]ートリアゾールー5ーイル)ー3ー
(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ーベンズアミド、5ー(2ーヒドロキシー1
ーメチルーエトキシ)ーNー[4ー(1ーヒドロキシー1ーメチルーエチル)ー
チアゾールー2ーイル]ー3ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ーベンズアミ
ド、5ー(2ーヒドロキシー1ーメチルーエトキシ)ー3ー(4ーメタンスルホ
25 ニルフェノキシ)ーNー(1ーメチルー1Hーピラゾールー3ーイル)ーベンズア
ミド、5ー(1ーヒドロキシメチループロボキシ)ー3ー(4ーメタンスルホニ
ルフェノキシ)ーNー(ピリジンー2ーイル)ーベンズアミド、5ー(1ーヒドロ
キシメチルー2ーメチループロボキシ)ー3ー(4ーメタンスルホニルフェノキ
シ)ーNー(チアゾールー2ーイル)ーベンズアミド、5ー(2ーヒドロキシー1

- メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- (ピラ
 ゴール-3-イル) ベンズアミド、N- (5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペン
 タチアゾール-2-イル) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -
 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5 - (1-ヒドロキシ
 5 メチル-プロポキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- (1-
 メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (3-フルオロ-4-
 -メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキ
 シ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (4-
 -メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)
 10 -N- (ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (4-エチルスルホニルフ
 エノキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (1-メチ
 ル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (6-エタンスルホニル
 ピリジン-3-イルオキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)
 -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3 - (4-
 15 エタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)
 -N- (イソキサゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-
 -メチル-エトキシ) - 3 - (4-イソプロピルスルホニルフェノキシ) -N-
 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロ
 キシ-1-メチル-エトキシ) -N- (4-ヒドロキシ-4-メチル-4, 5,
 20 6, 6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタチアゾール-2-イル) - 3 -
 (4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、3 - (4-アセチルフェノ
 キシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (1-メチル-
 1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチ
 ル-エトキシ) - 3 - (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -N-
 25 - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5 - (2-ヒド
 ロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メトキシカルボニルアミノメチル
 -フェノキシ) -N- (3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)
 ベンズアミド、5 - (1-ヒドロキシメチル-プロポキシ) - 3 - (6-メタン
 スルホニルピリジン-3-イルオキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール

- 3—イル) ベンズアミド、3—(6—メタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—5—(1—メトキシメチル—プロポキシ)—N—(1—メチル—1H—ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、5—イソプロポキシ—3—(6—メタン
スルホニルピリジン—3—イルオキシ)—N—(1—メチル—1H—ピラゾール
5 —3—イル) ベンズアミド、5—(2—フルオロ—1—フルオロメチル—エトキシ)—3—(6—メタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—N—(1—メ
チル—1H—ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、3—(6—エタンスルホニ
ルピリジン—3—イルオキシ)—5—(2—ヒドロキシ—1—メチル—エトキシ)
—N—(イソキサゾール—3—イル) ベンズアミド、3—(6—メタンスルホニ
10 ルピリジン—3—イルオキシ)—5—(1—メトキシメチル—プロポキシ)—N—
(ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、3—(6—エタンスルホニルピリジ
ン—3—イルオキシ)—5—(1—ヒドロキシメチル—プロポキシ)—N—(1—
メチル—1H—ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、5—(6—エタンスルホニ
ルピリジン—3—イルオキシ)—3—(2—メトキシ—1—メチル—エトキシ)—
15 N—(1—メチル—1H—ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、3—(6—エ
タンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—5—(2—メトキシ—1—メチル
—エトキシ)—N—(ピラゾール—3—イル) —ベンズアミド、N—(1—エチ
ル—1H—ピラゾール—3—イル) —5—(2—ヒドロキシ—1—メチル—エト
キシ)—3—(6—メタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ) ベンズアミド、
20 5—(2—フルオロ—1—フルオロメチル—エトキシ)—3—(6—メタンスル
ホニルピリジン—3—イルオキシ)—N—(ピラゾール—3—イル) ベンズアミ
ド、3—(6—メタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—5—(2—メト
キシ—1—メチル—エトキシ)—N—(1—メチル—1H—ピラゾール—3—イ
ル) ベンズアミド、3—(6—エタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—
25 5—イソプロポキシ—N—(ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、3—(6—
エタンスルホニルピリジン—3—イルオキシ)—5—イソプロポキシ—N—(1—
メチル—1H—ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、3—(6—エタンスル
ホニルピリジン—3—イルオキシ)—5—(2—ヒドロキシ—1—メチル—エト
キシ)—N—(ピラゾール—3—イル) ベンズアミド、3—(6—エタンスルホ

- ニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド5-(2-フルオロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-フルオ
- 5 ロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミド、3-(4-ジメチルスルファモイルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(3-クロロ-4-メタンスルホニルフェノキ
- 10 シ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド等である化合物がより好ましく、例えば5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタン
- 15 スルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシ
- 20 メチル-プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニル
- 25 フェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-[1, 3, 4]-チアジアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタン
- スルホニルフェノキシ)-N-(チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル)

- ーベンズアミド、5－（2－ヒドロキシ－1－メチル－エトキシ）－3－（4－メタンスルホニルフェノキシ）－N－チアゾロ [5, 4－b] ピリジン－2－イルーベンズアミド、N－ [4－（1－ヒドロキシ－エチル）－チアゾール－2－イル] －5－イソプロポキシ－3－（4－メタンスルホニルフェノキシ）－ベンズアミド、5－（2－ヒドロキシ－1－メチル－エトキシ）－3－（4－メタンスルホニルフェノキシ）－N－ピリジン－2－イルーベンズアミド、5－（2－ヒドロキシ－シクロペンチルオキシ）－3－（4－メタンスルホニルフェノキシ）－N－チアゾール－2－イルーベンズアミド、5－（2－ヒドロキシ－1－メチル－エトキシ）－N－（4－ヒドロキシメチル－チアゾール－2－イル）－3－（4－メタンスルホニルフェノキシ）－ベンズアミド、N－ [4－（1－ヒドロキシ－エチル）－チアゾール－2－イル] －5－（2－ヒドロキシ－1－メチル－エトキシ）－3－（4－メタンスルホニルフェノキシ）－ベンズアミド、5－（2－ヒドロキシ－1－メチル－エトキシ）－3－（4－メタンスルホニルフェノキシ）－N－（ [1, 2, 4] チアジアゾール－5－イル）－ベンズアミド、N－（4－ヒドロキシメチル－チアゾール－2－イル）－3－（4－メタンスルホニルフェノキシ）－5－（2－メトキシ－1－メチル－エトキシ）－ベンズアミド、N－ [4－（1－ヒドロキシ－エチル）－チアゾール－2－イル] －3－（4－メタンスルホニルフェノキシ）－5－（2－メトキシ－1－メチル－エトキシ）－ベンズアミド、N－（4－ヒドロキシメチル－チアゾール－2－イル）－3－（4－メタンスルホニルフェノキシ）－5－（テトラヒドロフラン－3－イル－オキシ）－ベンズアミド、5－（2－ヒドロキシ－1－メチル－エトキシ）－3－（4－メタンスルホニルフェノキシ）－N－（2－メチルチアゾール－4－イル）－ベンズアミド、5－（2－ヒドロキシ－1－メチル－エトキシ）－3－（4－メタンスルホニルフェノキシ）－N－（4－メトキシメチル－チアゾール－2－イル）－ベンズアミド、N－ [4－（1－ヒドロキシ－エチル）－チアゾール－2－イル] －3－（4－メタンスルホニルフェノキシ）－5－（2－メトキシ－1－メチル－エトキシ）－ベンズアミド、N－ [4－（1－ヒドロキシ－エチル）－チアゾール－2－イル] －3－（4－メタンスルホニルフェノキシ）－5－（テトラヒドロフラン－3－イル－オキシ）－ベンズアミド、N－ [4－

- (1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-ベンズアミド、N-(2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾロ[5, 4-b]-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)

ベンズアミド等である化合物が特に好ましい。

また、本発明に係るヘテロアリアルカルバモイルペンゼン誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができる。当該塩としては、酸付加塩又は塩基付加塩を挙げることができる。

- 5 本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。
- 10 本発明の化合物はグルコキナーゼ活性化作用を有することから、糖尿病の治療薬及び／又は予防薬として、さらには糖尿病の合併症の治療薬及び／又は予防薬として有用である。

ここで、糖尿病の合併症とは、糖尿病を発症することにより併発する疾病のことであり、当該糖尿病の合併症としては、例えば糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、

- 15 糖尿病性神経症、糖尿病性動脈硬化症等が挙げられる。

本発明に係る化合物は、インスリン依存性糖尿病（IDDM、insulin dependent diabetes mellitus）とインスリン非依存性糖尿病（NIDDM、non-insulin dependent diabetes mellitus）のどちらのタイプの糖尿病にも適応可能である。

20 る。

また、インスリン依存性糖尿病（IDDM、insulin dependent diabetes mellitus）は、遺伝的なインスリン分泌低下と骨格筋でのインスリン抵抗性の素因に、肥満によるインスリン抵抗性が加わることにより発症に至り、おもに成人発症であると考えられている。なお、当該インスリン依存性糖尿病は、その素因により、I型とII型という分類が提唱され

25 ている。

本発明に係る化合物は、I型インスリン依存性糖尿病のみならず、従来の糖尿病薬では、十分な血糖値の低下を達成することが不可能であったII型糖尿病についても、有用であると考えられる。

また、ⅠⅠ型糖尿病においては、摂食後高血糖の程度が健常人に比べて長時間持続することが顕著であるが、本発明に係る化合物は、このⅠⅠ型糖尿病に対しても有用である。

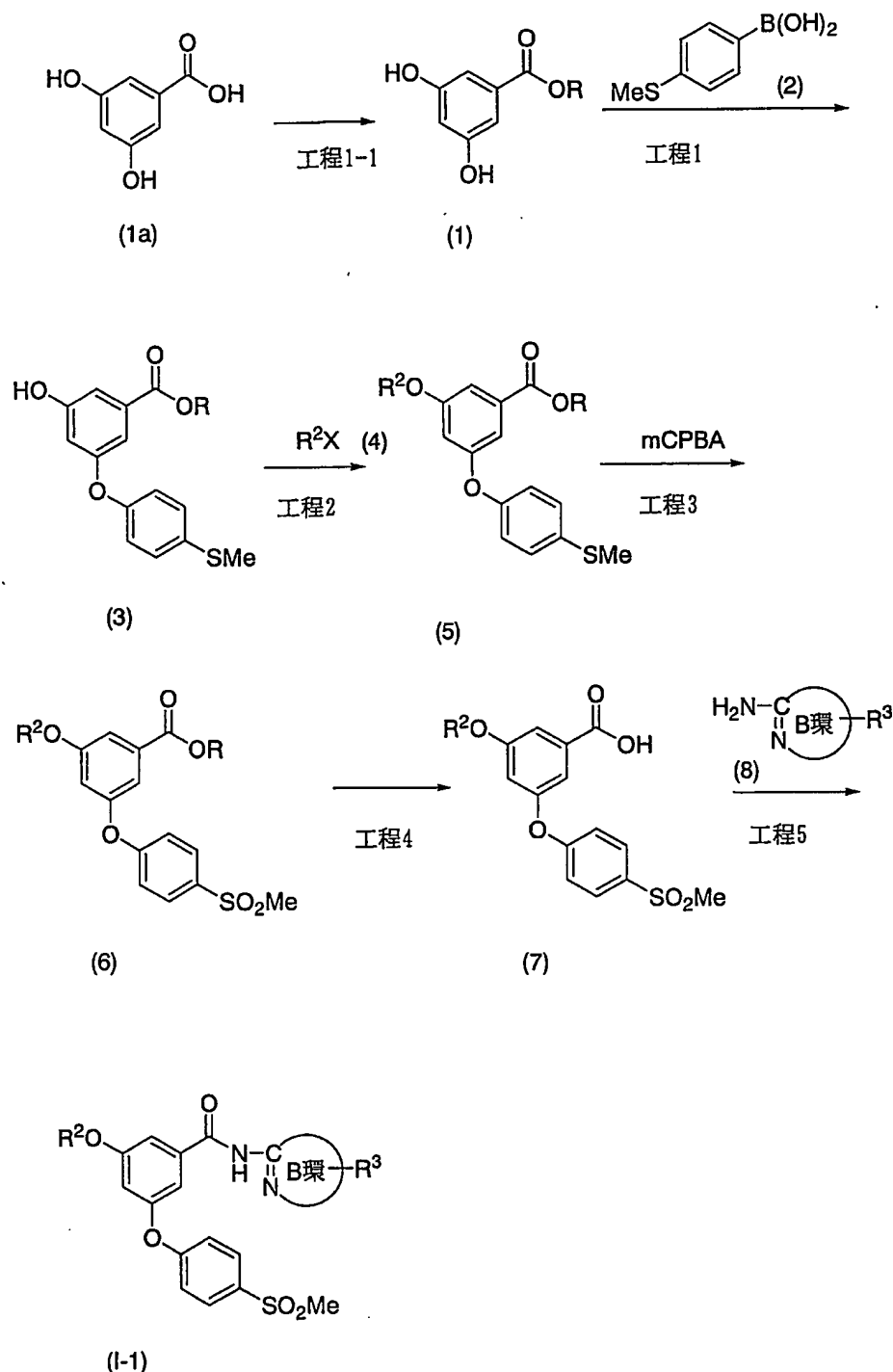
【発明の実施の形態】

5 以下に本発明に係る化合物の製造方法について説明する。

本発明に係る化合物（Ⅰ）は、公知の反応手段を用いるか、或いはそれ自体公知の方法に従って容易に製造することができる。なお、本発明に係る化合物（Ⅰ）は、通常の液相における合成法のみならず、近年発達が目覚ましい例えばコンビナトリアル合成法やパラレル合成法等の固相を用いた方法によっても製造するこ

10 とができる。

本発明に係る化合物は、好ましくは例えば以下の方法により製造することができる。



〔式中、Rは低級アルキル基を示し、Xはハロゲン原子を示し、その他の記号は前記定義に同じ〕

- 5 (工程1-1) 本工程は、3,5-ジヒドロ安息香酸(1a)の有するカルボキシル基に保護基を導入することにより、化合物(1)を製造する方法である。化合物(1)の有するカルボキシル基の保護基Rは、工程1乃至3において、カ

ルボキシ基の保護基として作用し、かつ、工程4において容易に除去することができるものであれば、いかなるものであってもよいが、例えばメチル基、エチル基、tert-ブチル基等の直鎖又は分岐を有する低級アルキル基、2-ヨウ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基等のハロゲン化低級アルキル基、
5 アリル基、2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基等の低級アルケニル基、ベンジル基、PMB基等のアラルキル基等を挙げることができる。

このようなカルボキシ基の保護基Rの導入及び除去方法については、文献記載の方法（例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons
10 社、1991年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製する
15 か又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程1) 本工程は、酢酸銅及び塩基の存在下、化合物(1)とp-メチルチオフェニルホウ酸(2)とを反応させることにより、5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸エステル(3)を製造する方法である。

用いられるp-メチルチオフェニルホウ酸(2)の量は、化合物(1) 1当量
20 に対して、通常1乃至10当量、好ましくは1乃至2.5当量である。

酢酸銅の他に硝酸銅を用いることができるが、酢酸銅がより好ましい。

用いられる酢酸銅又は硝酸銅の量は、通常0.1乃至5当量、好ましくは、1乃至1.5当量である。

用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルア
25 ミン等が挙げられ、これらのうち、トリエチルアミンが好ましい。

用いられる塩基の量は、通常0乃至10当量、好ましくは4乃至6当量である。

反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは15乃至30度である。

本工程における反応時間は、通常2乃至48時間、好ましくは、12時間であ

る。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障をきたさないものでないならばいずれのものを用いてもよいが、例えば塩化メチレン、アセトニトリル、トルエン等が挙げられ、これらのうち、塩化メチレンが好ましい。

- 5 このようにして得られる化合物（３）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付することができる。

（工程２）本工程は、塩基の存在下、上記工程１で得られた化合物（３）とハロゲン化アルキル（４）とを反応させることにより、化合物（５）を製造する方法である。

- 10 用いられる化合物（４）としては、本工程における反応が支障なく進行して、化合物（５）を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、ヨウ化エチル、２－臭化プロピル、臭化シクロペンチル、２－ブromoエタノール等が挙げられ、これらのうち、例えば、２－臭化プロピル、臭化シクロペンチル、
15 等が好ましく、２－臭化プロピルがより好ましい。

用いられる化合物（４）の量としては、化合物（３）１当量に対して、通常０．５乃至１０当量、好ましくは１乃至３当量である。

用いられる塩基としては、例えば炭酸カリウム、ジイソプロピルアミン等が挙げられ、これらのうち、炭酸カリウムが好ましい。

- 20 用いられる塩基の量は、通常１乃至１０当量、好ましくは１．５乃至３当量である。

反応温度は、通常０度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは２５乃至４０度である。

反応時間は、通常１乃至１２時間、好ましくは４乃至８時間である。

- 25 本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障をきたさないものでないならばいずれのものを用いてもよいが、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。
このようにして得られる化合物（５）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか、又は単離精製することなく次工程に付することができる。

(工程3) 本工程は、上記工程2で得られた化合物(5)とmCPBAとを反応させることにより、化合物(6)を製造する方法である。本工程において用いられる酸化反応は、文献記載の方法(例えばブラウン(Brown, D)ら著、「シンプル ピリミジンズ. X. フォーメーション アンド リアクティビティ オブ 2-, 4-, アンド 5-ピリミジニル スルホンズ アンド スルホキシズ(Simple pyrimidines. X. The formation and reactivity of 2-, 4-, and 5-pyrimidinyl sulfones and sulfoxides)」、ジャーナル オブ ケミカル ソサエティ [セクション] C オーガニック (Journal of the Chemical Society [Section] C: Organic)、第7巻、1967年、p568-572)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

用いられるmCPBAの量は、化合物(5) 1当量に対して、通常2乃至10当量、好ましくは3乃至4当量である。

15 反応時間は、通常10分乃至12時間、好ましくは30分乃至1時間である。
反応温度は、通常-78乃至15度、好ましくは0乃至10度である。

用いられる反応溶媒は、反応に支障をきたさないものならばいずれのものを用いてもよいが、例えば塩化メチレン、クロロホルム等が挙げられ、これらのうち、クロロホルムが好ましい。

20 このようにして得られる化合物(6)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、溶媒抽出、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

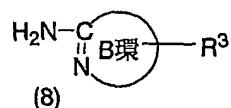
(工程4) 本工程は、上記工程3で得られた化合物(6)の有するカルボキシ基の保護基Rを除去して、化合物(7)を製造する方法である。

25 カルボキシ基の保護基Rの除去方法は、前記文献記載の方法(例えばプロテクトティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ

る。

このようにして得られる化合物(7)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

- 5 (工程5) 本工程は、上記工程4で得られた化合物(7)と下記式(8)



[式中、各記号は前記定義に同じ]で表されるアミノ化合物とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-1)を製造する方法である。

- 本反応は文献記載の方法(例えば、ペプチド合成の基礎と実験、泉屋信夫他、丸善、1983年、コンプリヘンシブ オーガニック シンセシス(Comprehensive Organic Synthesis)、第6巻、Pergamon Press社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、通常のアミド形成反応を行えばよく、即ち、当業者に周知の縮合剤を用いて行うか、或いは、当業者に利用可能なエステル活性化方法、混合酸無水物法、酸クロリド法、カルボジイミド法等により行うことができる。このようなアミド形成試薬としては、例えば塩化チオニル、塩化オキザリル、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-メチル-2-ブロモピリジニウムアイオダイド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルフォスフォルルクロリド、ジフェニルフォスフォルルアジド、N,N'-ジスクシニミジルカルボネート、N,N'-ジスクシニミジルオキザレート、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル又はベンゾトリアゾ-1-イル-オキシートリス(ジメチルアミノ)フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト等が挙げられ、中でも例えば塩化チオニル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド又はベンゾトリアゾ-1-イル-オキシートリス(ジメチルアミノ)フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト等が好適である。またアミド形成反応においては、上記アミド形成試薬と共に塩基、縮合補助剤を用いてもよい。

- 用いられる塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N，N-ジメチルアニリン、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）、1，5-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン（DBN）等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン等が挙げられ、中でも例えば第3級脂肪族アミン等が好ましく、特に例えばトリエチルアミン又はN，N-ジイソプロピルエチルアミン等が好適である。
- 10 用いられる縮合補助剤としては、例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2，3-ジカルボキシイミド又は3-ヒドロキシ-3，4-ジヒドロ-4-オキソ-1，2，3-ベンゾトリアゾール等が挙げられ、中でも例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール等が好適である。
- 15 用いられる化合物（8）の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、カルボン酸誘導体（7）又はその反応性誘導体1当量に対して、通常0.1乃至10当量、好ましくは0.5乃至3当量である。
- 用いられるアミド形成試薬の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常カルボン酸化合物（7）又はその反応性誘導体
- 20 1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。
- 用いられる縮合補助剤の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、カルボン酸化合物（7）又はその反応性誘導体1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。
- 用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件に
- 25 より異なるが、通常1乃至10当量、好ましくは1乃至5当量である。
- 本工程において用いられる反応溶媒としては、例えば不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り、特に限定されないが、具体的には、例えば塩化メチレン、クロロホルム、1，2-ジクロロエタン、N，N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、

トルエン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、好適な反応温度確保の点から、例えば塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル又はN, N-ジメチルホルムアミド等が好ましい。

- 5 本工程における反応温度は、通常-78度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは0乃至30度である。

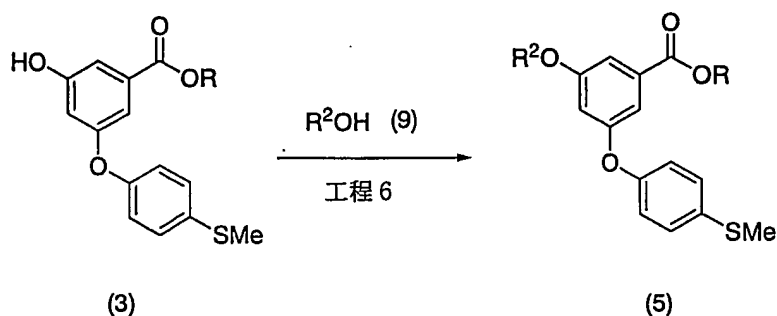
本工程における反応時間は、通常0.5乃至96時間、好ましくは3乃至24時間である。

- 10 本工程において用いられる塩基、アミド形成試薬、縮合補助剤は、1種又はそれ以上組み合わせて、使用することができる。

- 15 本工程において製造される化合物(I-1)のB環上の置換基 R^3 が保護基を有している場合には、当該保護基を必要に応じて除去することができる。当該保護基の除去は、文献記載の方法(プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- 20 このようにして得られる本発明に係る化合物(I-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、前記工程3において製造される化合物(5)は、以下の方法によっても製造することができる。



[式中、各記号は前記定義に同じ]

(工程6) 本工程は、前記工程1において製造された化合物(3)とアルコール化合物(9)とを反応させることにより、化合物(5)を製造する方法である。

本反応は、いわゆる光延反応であり、ホスフィン化合物及びアゾ化合物の存在下、文献記載の方法(例えばミツノブ(Mitsunobu, O)著、「ユース
5 オブ ジエチル アゾジカルボキシレート アンド トリフェニルホスフィン
イン シンセシス アンド トランスフォーメーション オブ ナチュラル プ
ロダクツ(The use of diethyl azodicarboxy
late and triphenylphosphine in synth
esis and transformation of natural p
10 r o d u c t s)」、シンセシス(Synthesis)、第1巻、1981年、
p 1 - 2 8))、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

本工程において用いられるアルコール化合物(9)の量は、化合物(3)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

15 本工程において用いられるホスフィン化合物としては、通常例えばトリフェニルホスフィン、トリエチルホスフィン等が挙げられる。

用いられるホスフィン化合物の量は、化合物(3)1当量に対して、通常0.5乃至10当量であり、好ましくは1乃至3当量である。

用いられるアゾ化合物としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、ジ
20 イソプロピルアゾジカルボキシレート等が挙げられる。

用いられるアゾ化合物の量は、化合物(3)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

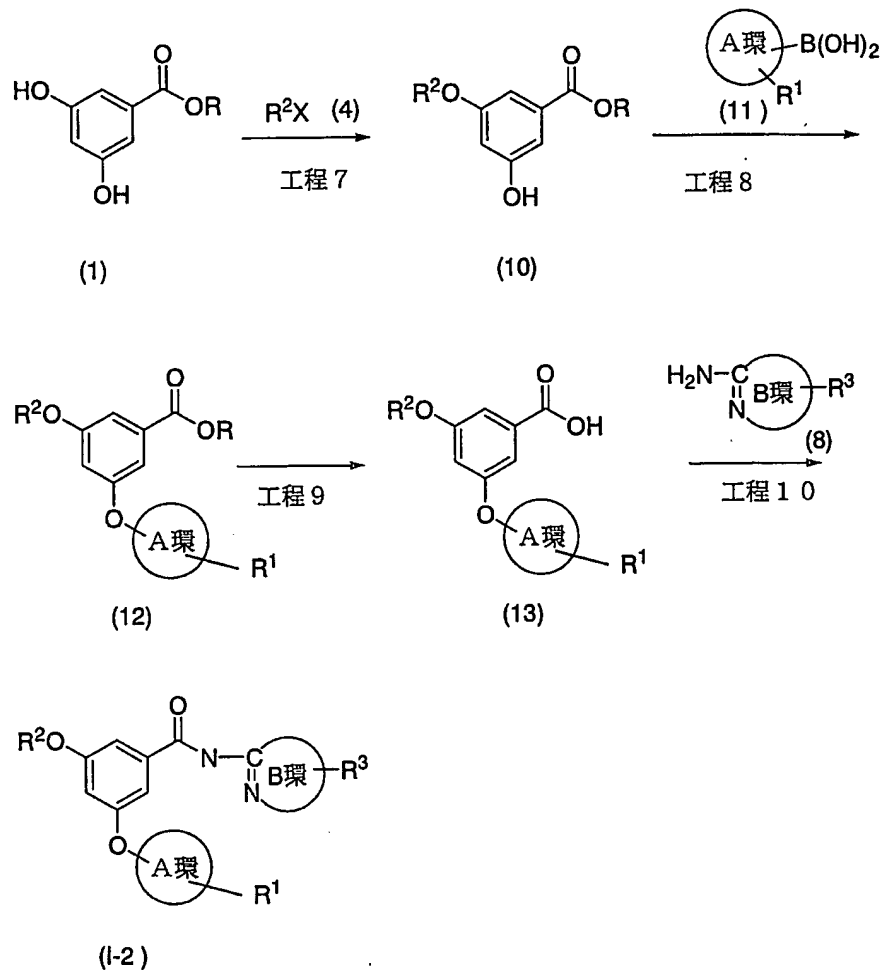
本工程における反応時間は、通常1乃至48時間、好ましくは4乃至12時間である。

25 本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは15乃至30度である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばテトラヒドロフラン、トルエン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物（I-1）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

また、本発明に係る化合物（I-2）は、下記式の方法によっても製造することができる。



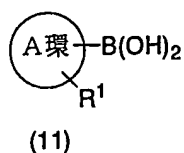
[式中、各記号は前記定義に同じ]

(工程 7) 本工程は、前記工程で得られた化合物（1）と化合物（4）とを反応させることにより、化合物（10）を製造する方法である。

10 本反応は、前記工程 2 と同様の方法で行えばよい。

化合物（1）に対するハロゲンアルキル化合物（4）の当量数、反応温度、反応時間等の反応条件は、前記 2 と同様の方法又はそれに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

(工程 8) 本工程は、前記工程 7 で得られた化合物 (10) と下記式 (1.1)



[式中、各記号は前記定義に同じ] で表されるホウ酸誘導体とを反応させることより、化合物 (12) を製造する方法である。

- 5 R^1 に保護基が必要な場合には、 R^1 の種類に応じて必要な保護基を導入することができる。該 R^1 の保護基は、工程 8 乃至 10 において R^1 の保護基として作用し、その後容易に除去され、本発明に係る化合物 (I-2) を得ることができるものであれば、いかなる基であってもよい。

- 10 該 R^1 の保護基の導入、除去方法は、文献記載の方法 (例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

また、A 環上の置換基 R^{11} を変換することによって、 R^1 とすることもできる。

- 15 A 環上の置換基 R^{11} から R^1 への変換は、文献記載の方法 (例えば、コンプリヘンシブ オーガニック シンセシス (Comprehensive Organic Synthesis) 第 6 巻、Pergamon Press 社、1991 年、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) R
20 ichard L 著、VCH Publishers 社、1988 年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

R^{11} としては、例えばホルミル基、ハロゲン原子、アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

- 25 R^{11} が、例えばホルミル基である場合には、ホルミル基を還元することによって、ヒドロキシメチル基へと変換することが可能である。ホルミル基から、ヒドロキシメチル基への変換反応は、ホルミル基を有する化合物と水素化ホウ素ナト

リウムとを反応させることによって、 R^1 としてヒドロキシメチル基を有する化合物を製造することができる。

さらに、 R^1 としてヒドロキシメチル基を有する化合物をアジド化それに続く還元反応によりアミノメチル基へと変換することができる。

- 5 また、アルコキシカルボニル基からアルキルカルバモイル基への変換反応は、アルコキシカルボニル基を有する化合物を加水分解した後、アルキルアミンとアミド形成反応させることによって、 R^1 としてアルキルカルバモイル基を有する化合物を製造することができる。

- 前記式(11)で表されるホウ酸誘導体としては、例えば4-ブロモフェニ
10 ルホウ酸、4-フルオロフェニルホウ酸、4-メチルフェニルホウ酸、4-メトキシフェニルホウ酸、4-トリフルオロメチルフェニルホウ酸、4-ヒドロキシメチルフェニルホウ酸、4-アセチルフェニルホウ酸、4-シアノ
フェニルホウ酸、4-メトキシカルボニルフェニルホウ酸、4-カルボキシ
フェニルホウ酸、4-ホルミルフェニルホウ酸、4-アミノメチルフェニ
15 ルホウ酸、4-カルバモイルフェニルホウ酸等が挙げられる。

前記式(11)で表されるフェニルホウ酸誘導体が、A環上に R^{11} を置換基として有している場合には、 R^{11} は保護基を有していてもよい。

- 当該保護基の導入方法については、文献記載の方法(プロテクティブ グループ
20 s in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- このようにして得られる化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか、
25 又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程9) 本工程は、前記工程8で得られた化合物(12)の有するカルボキシル基の保護基Rを除去する方法である。本工程は、前記工程4と同様の反応条件により行えばよく、前記文献記載の方法(例えばプロテクティブ グループ
s in Organic Synthesis)

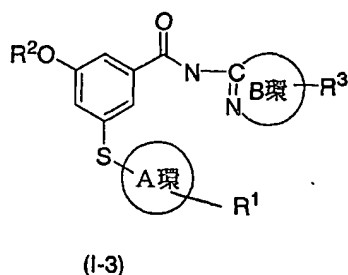
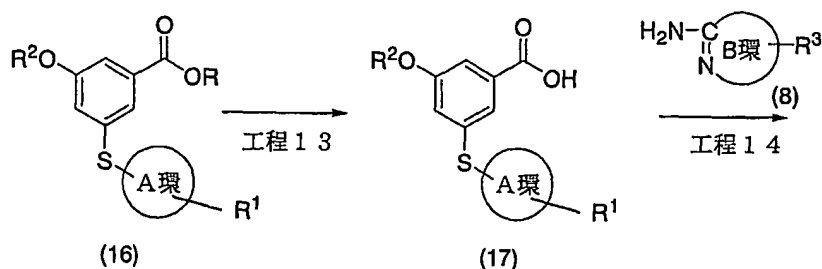
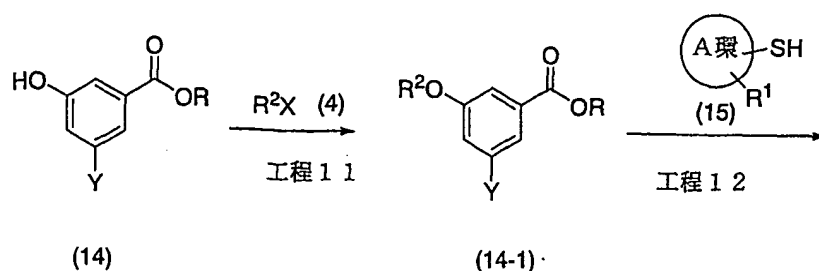
Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- このようにして得られる化合物(13)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、
- 5 減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程10)本工程は、前記工程9で得られた化合物(13)とアミノ化合物(8)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-2)を製造する方法である。本反応は、前記工程5と同様の反応条件により行うことができる。

- 10 このようにして得られる本発明に係る化合物(I-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物(I-3)は、以下の方法によっても製造することができる。



[式中、Yはハロゲン原子を示し、その他の記号は前記定義に同じ]

- (工程 1 1) 本工程は、化合物 (1 4) と前記化合物 (4) とを反応させることにより、化合物 (1 4-1) を製造する方法である。本工程において、フェノール誘導体 (1 4) 1 当量に対して用いられる化合物 (4) の当量数、反応温度、反応溶媒等の反応条件は、前記工程 7 等と同様である。

このようにして得られる化合物 (1 4-1) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、再沈殿、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

- 10 (工程 1 2) 本工程は、前記工程 1 1 で得られた化合物 (1 4-1) と化合物 (1 5) とを反応させることにより、化合物を製造する方法である。

本反応は、塩基、ヒドロキノン及び臭化銅の存在下、化合物 (1 4-1) とメルカプト誘導体 (1 5) とを反応させることにより行えばよい。

本反応において用いられる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素

化ナトリウム等が挙げられ、これらのうち、炭酸カリウム、水素化ナトリウムが好ましい。

本工程において用いられる塩基の量は、化合物(14-1) 1当量に対して、通常0.5乃至20当量であり、好ましくは3乃至10当量である。

- 5 本工程において用いられるヒドロキノンの量は、化合物(14-1) 1当量に対して、通常0.1乃至10当量であり、好ましくは0.2乃至1.5当量である。

本工程において用いられる臭化銅の量は、化合物(14-1) 1当量に対して、通常0.1乃至10当量であり、好ましくは0.2乃至2当量である。

- 10 反応温度は、通常25度乃至反応溶媒の還流温度であり、好ましくは50度乃至反応溶媒の還流温度である。

反応時間は、通常10分乃至24時間であり、好ましくは15分乃至3時間である。

- 15 本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばN,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

このようにして得られる化合物(16)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

- 20 (工程13) 本工程は、前記工程12で得られた化合物(16)の有するカルボキシル基の保護基を除去して、化合物(17)を製造する方法である。

- 25 本工程は、前記工程4又は9と同様の方法により行えばよく、文献記載の方法(例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(17)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製す

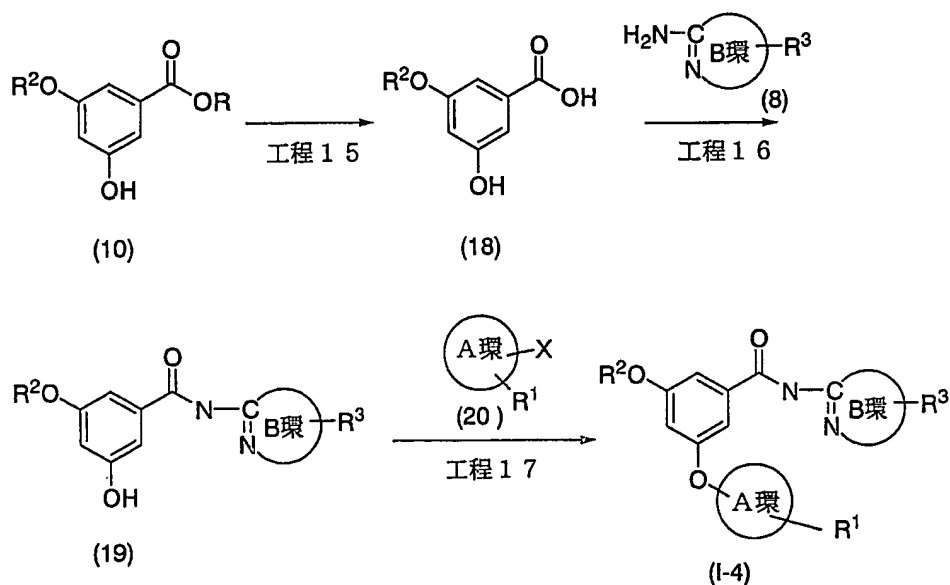
るか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程 1 4) 本工程は、前記工程 1 3 で得られた化合物 (1 7) と化合物 (8) とを反応させることにより本発明に係る化合物 (I - 3) を製造する方法である。

本反応は、アミド結合形成反応であり、反応温度、反応溶媒等の反応条件は、
5 前記工程 5 又は 1 0 と同様に行えばよい。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I - 3) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る化合物 (I - 4) は、以下の方法によっても製造すること
10 ができる。



[式中、各記号は前記定義に同じ]

(工程 1 5) 本工程は、前記工程 7 で得られた化合物 (1 0) の有するカルボキシル基の保護基を除去する方法である。本工程は、前記工程 4 と同様の反応条件により行えばよく、前記文献記載の方法 (例えばプロテクトティブ グループス
15 イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

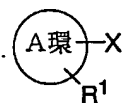
20 このようにして得られる化合物 (1 8) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、

減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

- (工程 16) 本工程は、前記工程 15 で得られた化合物 (18) と化合物 (8) とを反応させることにより化合物 (19) を製造する方法である。本反応は、アミド結合形成反応であり、反応温度、反応溶媒等の反応条件は、前記工程 5 又は 10 と同様に行えばよい。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (19) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

- 10 (工程 17) 本工程は、塩基の存在下、前記工程 16 で得られた化合物 (19) と下記式 (20)



(20)

- [式中、A環はピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環又はピリダジン環を示し、各記号は前記定義に同じ]で表されるハロゲン化合物とを反応させることにより、
15 本発明に係る化合物 (I-4) を製造する方法である。

本工程において用いられるハロゲン化合物 (20) の量は、化合物 (19) 1 当量に対して、通常 0.5 乃至 10 当量、好ましくは 1 乃至 3 当量である。

本反応において用いられる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等が挙げられ、これらのうち、炭酸カリウムが好ましい。

- 20 本工程において用いられる塩基の量は、化合物 (19) 1 当量に対して、通常 0.5 乃至 20 当量であり、好ましくは 1 乃至 10 当量である。

反応温度は、通常 25 度乃至反応溶媒の還流温度であり、好ましくは 50 度乃至反応溶媒の還流温度である。

- 25 反応時間は、通常 1 時間乃至 48 時間であり、好ましくは 1 時間乃至 24 時間である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば N, N-ジメチルホルムアミドが好ま

しい。

R^1 に保護基が必要な場合には、 R^1 の種類に応じて必要な保護基を導入することができる。該 R^1 の保護基は、工程17において R^1 の保護基として作用し、その後容易に該保護基が除去されるものであればいかなるものであってもよい。

- 5 R^1 の保護基の導入、除去方法は、文献記載の方法（例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第2版、John Wiley & Sons 社、1991年等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- 10 また、A環上の置換基 R^{11} を変換することによって、 R^1 とすることもできる。

- A環上の置換基 R^{11} から R^1 への変換は、文献記載の方法（例えば、コンプリヘンシブ オーガニック シンセシス (Comprehensive Organic Synthesis) 第6巻、Pergamon Press 社、1991年、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) R
- 15 ichard Lら著、VCH Publishers 社、1988年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

R^{11} としては、例えばハロゲン原子、アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

- 20 R^{11} が、例えばアルコキシカルボニル基である場合には、アルコキシカルボニル基を還元することによって、ヒドロキシメチル基へと変換することが可能である。

- アルコキシカルボニル基から、ヒドロキシメチル基への変換反応は、アルコキシカルボニル基を有する化合物と水素化アルミニウムリチウムとを反応させること
- 25 によって、 R^1 としてヒドロキシメチル基を有する化合物を製造することができる。

さらに、 R^1 としてヒドロキシメチル基を有する化合物をアジド化それに続く還元反応によりアミノメチル基へと変換することができる。

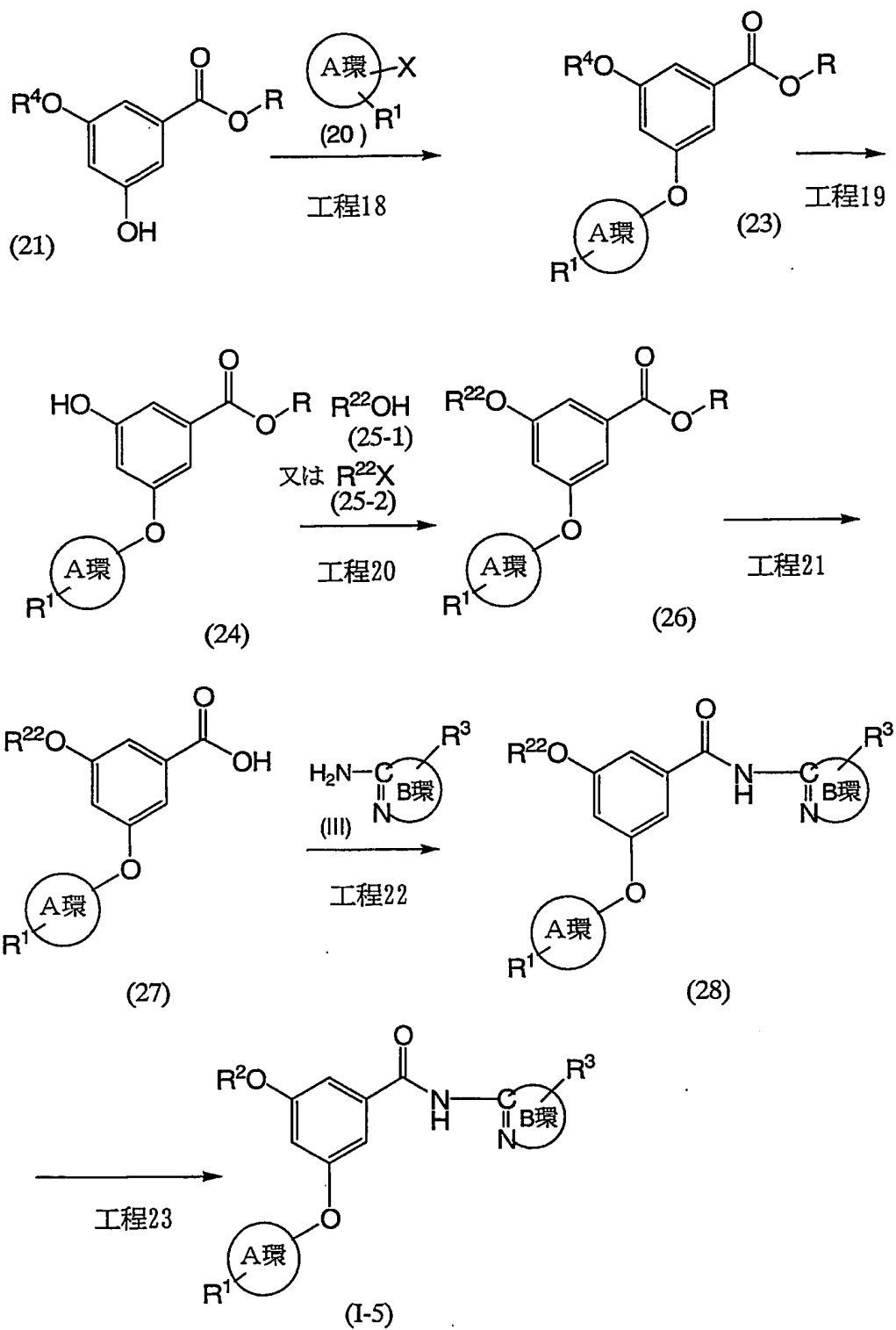
前記式で表されるハロゲン化合物(20)が、A環上に R^{11} を置換基として有

している場合には、 R^{11} は保護基を有していてもよい。

- 当該保護基の導入方法については、文献記載の方法（プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第2版、
5 John Wiley & Sons 社、1991年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

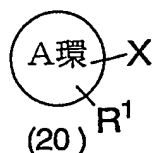
このようにして得られる化合物 (I-4) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

- 10 本発明に係る化合物 (I-5) は、以下の方法によっても製造することができる。



[式中、R²²は、保護基を有していてもよいR²を示し、各記号は前記定義に同じ]

(工程 18) 本工程は、塩基の存在下、化合物 (21) と前記式 (20)



[式中、 R^4 はヒドロキシ基の保護基を示し、各記号は前記定義に同じ] で表されるハロゲン化合物とを反応させて、化合物 (23) を製造する方法である。

- 5 本工程において用いられる化合物 (21) の有するヒドロキシ基の保護基 R^4 の導入は、前記記載の文献 (例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第2版、John Wiley & Sons 社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法と
- 10 を組み合わせることにより行うことができる。

本工程は、前記工程 17 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- R^4 としては、より具体的には、例えば、メトキシメチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルカルボニル基等が挙げられる。
- 15

用いられる化合物 (20) の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物 (21) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至 20 当量、好ましくは 0.5 乃至 5 当量である。

- 用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常 0.1 乃至 20 当量、好ましくは 0.5 乃至 5 当量である。
- 20

- 用いられる塩基としては、本工程において、化合物 (20) と化合物 (21) との反応において、化合物 (23) を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、トリエチルアミン等が挙げられる。
- 25

用いられる反応溶媒としては、不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り特に限定されないが、具体的には、例えば、ピリジン、トルエン、1,4-ジオ

キサン、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

本工程においては、反応系中に、酸化銅(I)、酸化銅(II)又は塩化銅(I)を共存させてもよい。

- 5 また本工程においては、反応系中に、酢酸パラジウム(II)又は塩化パラジウム(II)等のパラジウム塩及び2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピフェニル又はトリフェニルホスフィン等の配位子を共存させてもよい。

さらに、本工程においては、炭酸銀、酢酸銀、酸化銀又はトリフルオロ酢酸銀等を反応系中に、共存させてもよい。

- 10 本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至5時間である。

- 15 このようにして得られる化合物(23)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程19) 本工程は、前記工程18で得られた化合物(23)のヒドロキシ基の保護基を除去して、化合物(24)を製造する方法である。

- 20 本工程における保護基の除去は、文献記載の方法(例えばプロテクトィブグループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ、R⁴がメトキシメチル基の場合には、該保護基の除去は、例えば、トリフルオロ酢酸(TFA)、塩酸等を用いることにより行うことができる。

R⁴の除去にTFAを用いる場合には、TFAの量は、通常0.5乃至1000当量、好ましくは1乃至100当量である。

R⁴の除去に塩酸を用いる場合には、塩酸の量は、通常0.5乃至1000当量、好ましくは1乃至100当量である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、1, 4-ジオキサン等が挙げられる。

反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至反応溶媒
5 の還流温度である。

反応時間は、通常0. 1時間乃至72時間、好ましくは0. 5時間乃至12時間である。

このようにして得られる化合物(24)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精
10 製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程20) 本工程は、前記工程で得られた化合物(24)と化合物(25-1)又は(25-2)とを反応させることにより化合物(26)を製造する方法である。

化合物(24)と化合物(25-1)との反応は、いわゆる光延反応であり、
15 ホスフィン化合物及びアゾ化合物の存在下、文献記載の方法(例えばミツノブ(Mitsunobu, O)著、「ユース オブ ジエチル アゾジカルボキシレート アンド トリフェニルホスフィン イン シンセシス アンド トランスフォーメーション オブ ナチュラル プロダクツ(The use of diethyl azodicarboxylate and triphenyl
20 phosphine in synthesis and transformation of natural products)」、シンセシス(Synthesis)、第1巻、1981年、p1-28))、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

本工程において用いられるアルコール化合物(25-1)の量は、化合物(2
25 4)1当量に対して、通常0. 5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。
本工程において用いられるホスフィン化合物としては、通常例えばトリフェニルホスフィン、トリエチルホスフィン等が挙げられる。

用いられるホスフィン化合物の量は、化合物(24)1当量に対して、通常0. 5乃至10当量であり、好ましくは1乃至3当量である。

用いられるアゾ化合物としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート等が挙げられる。

用いられるアゾ化合物の量は、化合物(24) 1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

- 5 本工程における反応時間は、通常1乃至48時間、好ましくは4乃至12時間である。

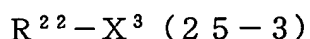
本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは15乃至30度である。

- 10 本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばテトラヒドロフラン、トルエン等が挙げられる。

また、化合物(24)と化合物(25-2)との反応は、前記工程2と同様の方法で行えばよい。

- 15 化合物(24)に対するハロゲン化合物(25-2)の当量数、反応温度、反応時間等の反応条件は、前記2と同様の方法又はそれに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

さらに化合物(26)は化合物(24)と式(25-3)



- 20 [式中、 R^{22} は、保護基を有していてもよい R^2 を示し、 X^3 はメシレート又はトシレートなどの脱離基を示す]で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

化合物(24)に対する化合物(25-3)の当量数、反応温度、反応時間等の反応条件は、前記2と同様の方法又はそれに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- 25 このようにして得られる化合物(26)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程21) 本工程は、前記工程で得られた化合物(26)の有するカルボキシル基の保護基Rを除去することにより、化合物(27)を製造する方法である。

本工程は、前記工程 4 と同様の反応条件により行えばよく、前記文献記載の方法（例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (27) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

- 10 (工程 22) 本工程は、前記工程で得られた化合物 (27) とアミノ化合物 (I I) とを反応させることにより化合物 (28) を製造する方法である。

本反応は、アミド結合形成反応であり、反応温度、反応溶媒等の反応条件は、前記工程 5、10 等と同様に行えばよい。

- 15 このようにして得られる本発明に係る化合物 (28) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

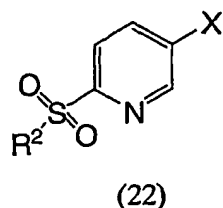
化合物 (28) の R^{22} が保護基を有していない場合には、化合物 (28) が本発明に係る化合物に相当する。

- 20 また、化合物 (28) の R^{22} 及び／又は R^3 に保護基を有している場合には、その保護基を除去して、本発明に係る化合物 (I-5) を製造することができる。保護基の除去は、文献記載の方法（例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

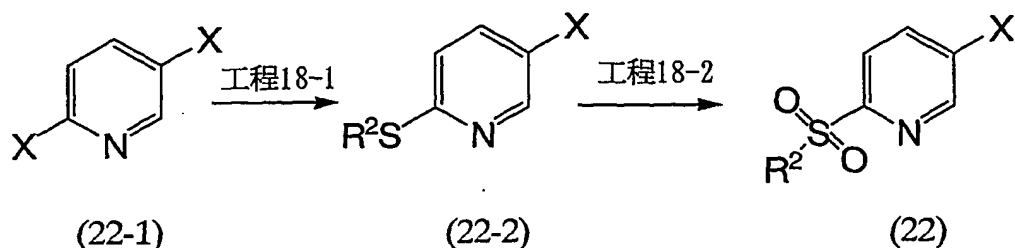
例えば、保護基の必要な場合としては、 R^2 上の置換基として、ヒドロキシ基を有する場合には、ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、tert-ブチルジメチルシリル基等が挙げられ、該保護基の除去としては、塩酸、トリフルオロ酢酸、水酸化ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド等が挙げられ

る。

なお、工程 18 において用いられる化合物 (20) の 1 つとしては、例えば、下記式 (22)



- 5 [式中、各記号は前記定義に同じ] で表される化合物が挙げられ、該化合物は、下記に示した方法により製造することができる。



[各記号は、前記定義に同じ]

- (工程 18-1) 本工程は、ジハロピリジン化合物 (22-1) とナトリウムチ
10 オアルコキシドとを反応させることにより、アルキルスルファニルピリジン誘導
体 (22-2) を製造する方法である。

- 本工程において用いられるジハロピリジンとしては、具体的には、例えば、2,
5-ジブロモピリジン、2, 5-ジクロロピリジン、2, 5-ジヨードピリジン、
5-ブromo-2-クロロピリジン、2-クロロ-5-ヨードピリジン、5-ブ
15 mo-2-フルオロピリジン等が挙げられる。

本工程において用いられるナトリウムチオアルコキシドは、通常化合物 (22
-1) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至 3 当量、好ましくは、1 乃至 2 当量であ
る。

- 用いられるナトリウムチオアルコキシドとしては、具体的には、例えば、ナト
20 リウムチオメトキシド、ナトリウムチオエトキシド等が挙げられる。

本工程において用いられる溶媒としては、例えば不活性溶媒が挙げられ、反応
に支障のない限り、特に限定されないが、具体的には、例えば N, N-ジメチル

ホルムアミド、テトラヒドロフラン、1-メチル-2-ピロリジノン、水等が挙げられる。

本工程の反応時間は、通常0.5時間乃至72時間であり、好ましくは、1時間乃至12時間である。

- 5 このようにして得られた化合物(22-2)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか、又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程18-2)本工程は、前記工程18-1で得られた化合物(22-2)とmCPBAとを反応させることにより化合物(22)を製造する方法である。

- 10 本工程において用いられる酸化反応は、前記記載の工程3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

本工程において用いられるmCPBAの量、反応温度、反応時間、反応溶媒についても、工程3と同様の方法、これに準じた方法で行うことができる。

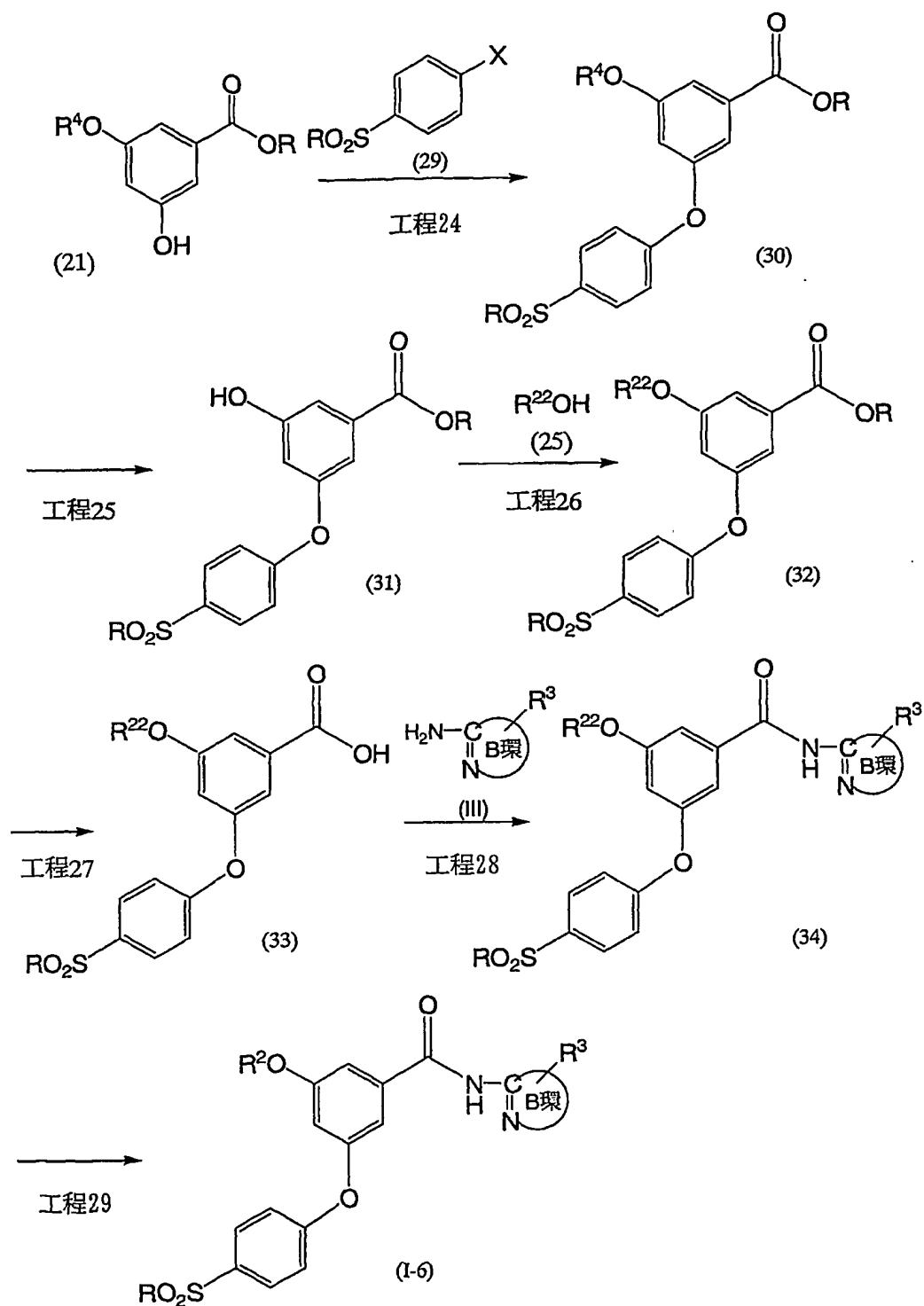
- 15 さらに本工程に用いられる酸化剤としては、過酸化水素水、タングステン酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム等が挙げられる。

本工程において用いられる酸化剤の量としては、通常化合物(22-2)1当量に対して、通常0.1乃至10当量、好ましくは、1乃至5当量である。

- 20 本工程において用いられる溶媒としては、反応に支障のない限り、特に限定されないが、具体的には、アセトニトリル、エタノール、メタノール等が挙げられる。

このようにして得られた化合物(22)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

- 25 本発明に係る化合物(I-6)は、以下の方法によっても製造することができる。



[式中、各記号は前記定義に同じ]

(工程24) 本工程は、塩基の存在下、化合物(21)と化合物(29)とを反応させることにより化合物(30)を製造する方法である

本工程において用いられる化合物(29)が有するXとしては、前記定義のハロゲン原子のうち、より具体的には、例えば臭素原子、ヨウ素原子が好ましい。

本工程において用いられる化合物(29)が有するRとしては、前記定義の低級アルキル基のうち、より具体的には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、

5 イソプロピル基等が好ましい。

本工程において用いられる塩基としては、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、トリエチルアミン等が挙げられる。

本工程において用いられる塩基の量は、化合物(21)1当量に対して、通常0.01乃至10当量、好ましくは0.1乃至2当量である。

10 また本工程においては、反応系中に、酢酸パラジウム(II)又は塩化パラジウム(II)等のパラジウム塩及び2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル又はトリフェニルホスフィン等の配位子を共存させてもよい。

本工程において用いられるパラジウム塩の量は、化合物(21)1当量に対して、通常0.01乃至10当量、好ましくは0.1乃至2当量である。

15 本工程において用いられる配位子の量は、化合物(21)に対して、通常0.1乃至10当量、好ましくは0.5乃至2当量である。

反応温度は、通常室温乃至反応溶媒の還流温度であり、好ましくは50度乃至反応溶媒の還流温度である。

20 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、いずれのものを用いてもよいが、例えば、

トルエン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

反応時間は、通常0.5時間乃至72時間、好ましくは1時間乃至12時間である。

25 このようにして得られる化合物(30)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

(工程25)本工程は、前記工程24で得られた化合物(30)のヒドロキシ基の保護基であるR⁴を除去して化合物(31)を製造する方法である。(30)

の有するヒドロキシ基の除去反応は、前記文献記載の方法（例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第2版、John Wiley & Sons 社、1991年、等）、それに
5 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ、前記
工程19と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

このようにして得られる化合物(31)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製する
10 るか又単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程26) 本工程は、前記工程25で得られた化合物(31)と $R^{22}OH$ とを反応させて、化合物(32)を製造する方法である。

本工程において用いられる反応は、いわゆる光延反応であり、ホスフィン化合物及びアゾ化合物の存在下、文献記載の方法（例えばミツノブ (Mitsunobu, O) 著、「ユース オブ ジエチル アゾジカルボキシレート アンド ト
15 リフェニルホスフィン イン シンセシス アンド トランスフォーメーション オブ ナチュラル プロダクツ (The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of
20 natural products)」、シンセシス (Synthesis)、第1巻、1981年、p1-28))、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

本工程において用いられるアルコール化合物(25)の量は、化合物(31)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

25 本工程において用いられるホスフィン化合物としては、通常例えばトリフェニルホスフィン、トリエチルホスフィン等が挙げられる。

用いられるホスフィン化合物の量は、化合物(31)1当量に対して、通常0.5乃至10当量であり、好ましくは1乃至3当量である。

用いられるアゾ化合物としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、ジ

イソプロピルアゾジカルボキシレート等が挙げられる。

用いられるアゾ化合物の量は、化合物(31) 1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

本工程における反応時間は、通常1乃至48時間、好ましくは4乃至12時間
5 である。

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは15乃至30度である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばテトラヒドロフラン、トルエン等が挙げ
10 げられる。

このようにして得られる化合物(32)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程27)本工程は、前記化合物(32)の有するカルボキシル基の保護基を除
15 去して、化合物(33)を製造する方法である。本工程は、前記工程21等と同様の方法、それに準じた方法、又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(33)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製す
20 るか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程28)本工程は、前記工程27において得られた化合物(33)と式(I I)で表される化合物とを反応させて、化合物(34)を製造する方法である。

本工程における反応は、いわゆるアミド結合形成反応であり、前記工程22と同様の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行
25 うことができる。

このようにして得られる化合物(34)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができ。なお、化合物(34)において、 R^3 及び／又は R^{22} に保護基を有していない場合には、化合物(34)

は、本発明に係る化合物である。

(工程 29) 本工程は、前記工程 28 において得られた化合物 (34) の R^3 及び/又は R^{22} に保護基を有している場合には、適宜その保護基を除去することにより本発明に係る化合物 (I-5) を製造する方法である。

- 5 本工程における反応は、前記文献記載の方法 (例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。
- 10 このようにして得られる化合物 (I-5) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明によって提供されるヘテロアリールカルバモイルベンゼン誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができ、当該塩は、本発明に係る化合物

- 15 (I) に包含される上記式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 及び (I-6) を用いて、常法に従って製造することができる。

- 具体的には、上記 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6) の化合物が、当該分子内に例えばアミノ基、ピリジル基等に由来する塩基性基を有している場合には、当該化合物を酸で処理することにより、
- 20 相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。

- 当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキシル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによ
- 25

ても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

2型糖尿病或いはそれに関連する疾患若しくは症状の予防又は治療のための薬剤を製造するにあたり、本発明に係る式(I)の化合物は、式(I)の化合物と担体物質とを組み合わせる用いることができる。

- 10 本発明に係る式(I)の化合物の予防又は治療のための投与量は、もちろん、治療する症状の性質、選択する特定の化合物及び投与経路により変動する。

また、年齢、体重及び各患者の感受性によっても変動する。一般的に、1日の投与量は、単回又は複数回の量として、体重1kgあたり、約0.001mgから約100mgであり、好ましくは、体重1kgあたり、約0.01mgから約50mgであり、より好ましくは約0.1mgから10mgである。これらの制限を越えた範囲での投与量の使用が必要な場合もありうる。

適切な経口投与量の例としては、単回又は1日あたり、2乃至4回の複数回投与としては、少なくとも約0.01mgから多くとも2.0gである。好ましくは、投与量の範囲は、1日に1回又は2回の投与で、約1.0mgから約200mgである。より好ましくは、投与量の範囲は、1日1回の投与で約10mgから100mgである。

静脈内投与又は経口投与を用いた場合には、代表的な投与範囲は、1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.001mgから約100mg（好ましくは0.01mgから約10mg）であり、より好ましくは1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.1mgから10mgである。

上述したように、医薬組成物は、式(I)の化合物と薬学的に許容される担体を含む。「組成物」という用語は、直接又は間接的に、2又はそれ以上のいかなる成分を組み合わせ、複合させ又は凝集させてできたもの、1又はそれ以上の成分を解離させた結果できたもの、或いは、成分間の他のタイプの作用又は相互作用

用の結果によりできたものだけでなく、担体を構成する活性及び不活性成分（薬学的に許容される賦形剤）も含む。

医薬上許容される担体と組み合わせて、2型糖尿病の治療、予防或いその発症を遅らせるのに有効な量の式（I）の化合物が含まれる組成物が好ましい。

- 5 本発明に係る化合物の効果的な量を哺乳類、とりわけヒトに投与するためには、いかなる適切な投与経路でも用いることができる。例えば、経口、直腸、局所、静脈、眼、肺、鼻などを用いることができる。投与形態の例としては、錠剤、トローチ、散剤、懸濁液、溶液、カプセル剤、クリーム、エアロゾールなどがあり、経口用の錠剤が好ましい。
- 10 経口用の組成物を調製するに際しては、通常の医薬用媒体であれば、いかなるものも用いることができ、そのような例としては、例えば、水、グリコール、オイル、アルコール、香料添加剤、保存料、着色料などであり、経口用の液体組成物を調製する場合には、例えば、懸濁液、エリキシル剤及び溶液が挙げられ、担体としては、例えば、澱粉、砂糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑
- 15 剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられ、経口用の固体組成物を調製する場合には、例えば、パウダー、カプセル剤、錠剤などが挙げられ、中でも経口用の固体組成物が好ましい。

- 20 投与のしやすさから、錠剤やカプセル剤が最も有利な経口投与形態である。必要ならば、錠剤は、標準の水性又は非水性の技術でコーティングすることができる。

上記の通常の投与形態に加えて、式（I）に係る化合物は、例えば、U. S. 特許番号 3, 845, 770、3, 916, 899、3, 536, 809、3, 598, 123、3, 630, 200及び4, 008, 719に記載の放出制御手段及び／又はデリバリー装置によっても、投与することができる。

- 25 経口投与に適した本発明に係る医薬組成物は、パウダー又は顆粒として、或いは水溶性の液体、非水溶性の液体、水中油型のエマルジョン又は油中水型のエマルジョンとして、それぞれがあらかじめ決められた量の活性成分を含むカプセル剤、カシュー剤又は錠剤を挙げることができる。そのような組成物は、薬剤学上いかなる方法を用いて調製することができるが、すべての方法は、活性成分と1

又は2以上の必要な成分からなる担体とを一緒にする方法も含まれる。

一般に、活性成分と液体の担体又はよく分離された固体の担体或いは両方とを均一かつ十分に混合し、次いで、必要ならば、生産物を適当な形にすることにより、組成物は調製される。例えば、錠剤は、圧縮と成形により、必要に応じて、

- 5 1又は2以上の副成分と共に調製される。圧縮錠剤は、適当な機械で、必要に応じて、結合剤、潤滑剤、不活性な賦形剤、界面活性剤又は分散剤と混合して、活性成分をパウダーや顆粒などの形に自由自在に圧縮することにより調製される。

成形された錠剤は、パウダー状の湿った化合物と不活性な液体の希釈剤との混合物を適当な機械で成形することにより調製される。

- 10 好ましくは、各錠剤は、活性成分を約1mg乃至1g含み、各カプセル剤又はカプセル剤は、活性成分を約1mg乃至500mg含む。

式(I)の化合物についての医薬上の投与形態の例は、次の通りである。

(表1)

注射用懸濁液 (I. M.)

	mg/ml
式(I)の化合物	10
メチルセルロース	5.0
Tween 80	0.5
ベンジルアルコール	9.0
塩化ベンズアルコニウム	1.0

注射用水を加えて、1.0mlとする。

- 15 (表2)

錠剤

	mg/tablet
式(I)の化合物	25
メチルセルロース	415
Tween 80	14.0
ベンジルアルコール	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5

合計 500mg

(表 3)

カプセル剤

	mg/capsule
式 (I) の化合物	25
ラクトースパウダー	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5

合計 600mg

(表 4)

エアロゾール

	1 容器あたり
式 (I) の化合物	24mg
レシチン、NF Liq. Conc.	1.2 mg
トリクロロフルオロメタン、NF	4.025g
ジクロロジフルオロメタン、NF	12.15 g

- 5 式 (I) の化合物は、2 型糖尿病と関連する疾患又は症状だけでなく、2 型糖尿病の発症の治療／予防／遅延に用いられる他の薬剤と組み合わせて用いることができる。該他の薬剤は、通常用いられる投与経路又は投与量で、式 (I) の化合物と同時に又は別々に投与することができる。

- 式 (I) の化合物は、1 又は 2 以上の薬剤と同時に使用する場合には、式 (I) の化合物とこれらの他の薬剤とを含んだ医薬組成物が好ましい。従って、本発明に係る医薬組成物は、式 (I) の化合物に加えて、1 又は 2 以上の他の活性成分も含む。式 (I) の化合物と組み合わせて用いられる活性成分の例としては、別々に投与するか、又は同じ医薬組成物で投与してもよいが、以下のものに限定されることはない。

- 15 (a) ビスーグアニド (例、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン)
 (b) PPAR アゴニスト (例、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ノシグリタゾン)
 (c) インスリン
 (d) ソマトスタチン
 20 (e) α -グルコシダーゼ阻害剤 (例、ボグリボース、ミグリトール、アカルボース)、及び

(f) インスリン分泌促進剤 (例、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリボムリド、グリクラジド、グリメルピリド、グリピジド、グリキジン、グリソキセピド、グリブリド、グリヘキサミド、グリピナミド、フェンブタミド、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、ナテグリニド、レパグリニド)

2番目の活性成分に対する式(I)の化合物の重量比は、幅広い制限の範囲内で変動し、さらに、各活性成分の有効量に依存する。従って、例えば、式(I)の化合物をPPARアゴニストと組み合わせて用いる場合には、式(I)の化合物のPPARアゴニストに対する重量比は、一般的に、約1000:1乃至1:1000であり、好ましくは、約200:1乃至1:200である。式(I)の化合物と他の活性成分との組み合わせは、前述の範囲内であるが、いずれの場合にも、各活性成分の有効量が用いられるべきである。

次に本発明に係る化合物(I)で表される化合物が示すグルコキナーゼ活性化能及びその試験方法について示す。

前記式(I)で表される化合物の有する優れたグルコキナーゼ活性化作用の測定は、文献記載の方法 (例えば、ディアベテス (Diabetes)、第45巻、第1671頁-1677頁、1996年等) 又はそれに準じた方法によって行うことができる。

グルコキナーゼ活性は、グルコース-6-リン酸を直接測定するのではなく、リポーターエンザイムであるグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼがグルコース-6-リン酸からホスホグルコノラクトンを生成する際に、生じるThio-NADHの量を測定することによって、グルコキナーゼの活性化の程度を調べる。

このアッセイで使用する recombinant human liver GKはFLAG fusion proteinとしてE.coliに発現させ、ANTI FLAG M2 AFFINITY GEL(Sigma)で精製した。

アッセイは平底96-well plateを用いて30℃で行った。Assay buffer (25mM Hepes Buffer: pH=7.2、2mM MgCl₂、1mM ATP、0.5mM TNAD、1mM dith

- iothreitol) を $69 \mu\text{l}$ 分注し、化合物のDMSO溶液またはコントロールとしてDMSOを $1 \mu\text{l}$ 加えた。次に、氷中で冷やしておいたEnzyme mixture (FLAG-GK、 20 U/ml G6PDH) $20 \mu\text{l}$ を分注した後、基質である 25 mM グルコースを $10 \mu\text{l}$ 加え、反応を開始させる(最終グルコース濃度 = 2.5 mM)。

反応開始後、 405 nm の吸光度の増加を 30 秒ごとに 10 分間測定し、最初の 5 分間の増加分を使用して化合物の評価を行った。FLAG-GKは 1% DMSO存在下で 5 分後の吸光度増加分が 0.05 から 0.1 の間になるように加えた。

- 10 DMSOコントロールでのOD値を 100% とし、評価化合物の各濃度におけるOD値を測定した。各濃度のOD値より、 E_{max} (%) 及び EC_{50} (μM) を算出し、化合物のGK活性化能の指標として用いた。

本方法により本発明に係る化合物のGK活性化能を測定した。その結果を下記表1に示す。

- 15 (表5)

(本発明化合物の GK 活性化能)

化合物番号	E_{max} (%)	EC_{50} (μM)
製造例1	957	0.25
製造例2	844	0.08
製造例59	936	0.53

本発明に係る化合物は上記表1に示したように、 E_{max} 及び EC_{50} を指標として、優れたGK活性化能を有している。

発 明 を 実 施 す る た め の 最 良 の 形 態

以下において、製剤例及び製造例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

25

製剤例1

製造例1の化合物 10 部、重質酸化マグネシウム 15 部及び乳糖 75 部を均一に

混合して、350 μm 以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

製剤例 2

- 製造例 1 の化合物 45 部、澱粉 15 部、乳糖 16 部、結晶性セルロース 21 部、
5 ポリビニルアルコール 3 部及び蒸留水 30 部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径 1410 乃至 177 μm の大きさの顆粒剤とする。

製剤例 3

製剤例 2 と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤 96 部に対してステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し直径 10 mm の錠剤を作製する。

10 製剤例 4

製剤例 2 の方法で得られた顆粒剤 90 部に対して結晶性セルロース 10 部及びステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 8 mm の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

- 15 以下において、製剤例、製造例、参考例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例の薄層クロマトグラフは、プレートとして Silicagel 60 F₂₄₅ (Merck) を、検出法として UV 検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、Wakogel™ C-300 (和光純薬) を、逆相カラム用シリカ
20 ゲルとしては、LC-SORB™ SP-B-ODS (Chemco) 又は YMC-GEL™ ODS-AQ 120-S50 (山村化学研究所) を用いた。

下記の実施例における略号の意味を以下に示す。

- i-Bu : イソブチル基
n-Bu : n-ブチル基
25 t-Bu : t-ブチル基
Me : メチル基
Et : エチル基
Ph : フェニル基
i-Pr : イソプロピル基

n-Pr : n-プロピル基

CDCl₃ : 重クロロホルム

CD₃OD : 重メタノール

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

5 下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s : シングレット

d : ダブレット

dd : ダブルダブレット

t : トリプレット

10 m : マルチプレット

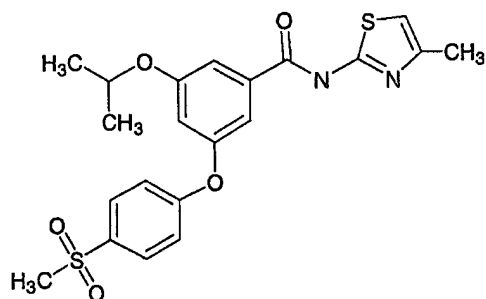
br : ブロード

q : カルテット

J : カップリング定数

Hz : ヘルツ

15 製造例 1



20 5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-ベンズアミドの調製

3, 5-ジヒドロキシ安息香酸メチルエステル 20.0 g (0.12 mol) の塩化メチレン溶液 (1.2 l) にモレキュラーシーブズ 4A 29.0 g、p-メチルチオフェニルホウ酸 22.0 g (0.13 mol)、酢酸銅 (II) 21.6 g (0.13 mol) 及びトリエチルアミン 83.0 ml (0.59 mol) を加えた後、酸素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応液を濾過した後、減圧濃

25

縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝2：1）により精製し、5-ヒドロキシ-3-（4-メチルチオフェノキシ）安息香酸メチルエステル12.4g（収率：36%）を黄色固体として得た。

- 5 得られたフェノール体54.4mg（0.19mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド溶液（2.5ml）に炭酸カリウム129mg（0.94mmol）及び2-ブロモプロパン0.053ml（0.56mmol）を加えた後、反応液を80度で4時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝2：1）により精製し、5-イソプロポキシ-3-（4-メチルチオフェノキシ）安息香酸メチルエステル55.4mg（収率：89%）を無色油状物として得た。得られたエステル体41.0mg（0.12mmol）のクロロホルム溶液（2.0ml）に氷冷下、m-クロロ過安息香酸64.0mg（0.37mmol）を加え、反応液を氷冷下20分間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を添加し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝1：1）により精製し、5-イソプロポキシ-3-（4-メタンスルホニルフェノキシ）安息香酸メチルエステル43.9mg（収率：98%）を無色油状物として得た。

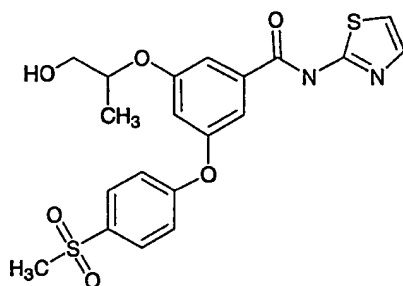
- 25 得られたスルホン体41.0mg（0.11mmol）のメタノール溶液（1.0ml）に、2N水酸化ナトリウム水溶液0.28ml（0.56mmol）を加え、反応液を一晩攪拌した。反応液に2N塩酸水溶液を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮し、カルボキシル体の粗生成物を得た。得られたカルボキシル体12.0mg（0.034mmol）の塩化メチレン溶液（0.5ml）に2-アミノ-4-メチルチアゾール5.90mg（0.51mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物9.30mg（0.068mmol）及び1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩13.0mg（0.068mmol）

を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝１：１）により精製し、表題化合物を白色固体として得た。製造例１により得られた化合物の分析データを下記に示す。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.22 (3H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 3.08 (3H, s), 4.53–4.57 (1H, m), 6.57 (1H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 6.80 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例２



15

5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 製造例１で得られた５-ヒドロキシ-３-(４-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル 1.20 g (4.13 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に (2R)-1-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン 1.40 g (7.40 mmol) 及びトリフェニルホスフィン 2.00 g (7.40 mmol) 加えた後、ジエチルアゾジカルボキシレート 3.20 ml (7.40 mmol) を氷冷下に加え、室温で２時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘ

キサン：酢酸エチルエステル＝95：5）により精製し、5－（（1S）－2－
（t－ブチルジメチルシロキシ）－1－メチルーエトキシ）－3－（4－メチル
チオフェノキシ）－安息香酸メチルエステル1.63g（収率：95％）を無色
油状物として得た。得られたエステル体1.84g（3.97mmol）のクロ
5 ロホルム溶液（40ml）に氷冷下、m－クロロ過安息香酸2.06g（12.
0mmol）を加え、反応液を氷冷下0.5時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナ
トリウム水溶液を添加し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水
溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮し、スルホン体の粗生成物を得た。

得られたスルホン体のメタノール溶液（20ml）に、5N水酸化ナトリウム
10 水溶液4.00ml（20.0mmol）を加え、反応液を1.5時間攪拌した。
反応液に5％クエン酸水溶液（30ml）を添加し、酢酸エチルエステルで抽出
し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮し、カルボキシル
体の粗生成物を得た。得られたカルボキシル体の塩化メチレン溶液（40ml）
に2－アミノチアゾール1.20g（12.0mmol）、1－ヒドロキシベン
15 ソトリアゾール水和物1.62g（12.0mmol）及び1－（3－ジメチル
アミノプロピル）－3－エチルカルボジイミド塩酸塩1.53g（8.00mm
ol）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を1.5時間攪拌した。反応液
に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を5％クエン酸水溶液、飽
和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮し、アミド体の粗生成物が得られ
20 た。

得られたアミド体の1, 4－ジオキサン溶液（60ml）に4N塩酸水溶液2
0mlを加えた後、室温で15分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、トリエ
チルアミンを添加し、再度反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝1：2）により精
25 製し、表題化合物を白色固体として得た。以下に製造例2により得られた化合物
の分析データを下記に示す。

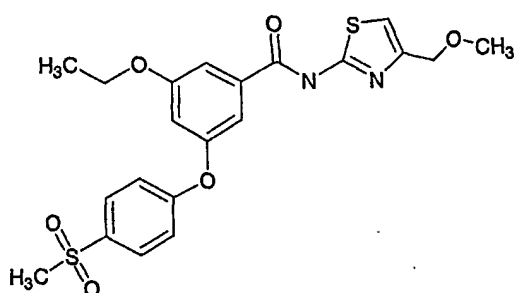
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.10
(s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 6.88 (m,
1H), 7.03 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.17 (d, 2H, $J=8.$

8 Hz), 7.22 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.96 (d, 2H, J=8.8 Hz), 10.8 (br, 1H)

ESI-MS (m/e) : 449 [M+H]⁺

- 上記製造例1又は2と同様の方法により、下記製造例3乃至58の化合物を得た。以下にこれらの化合物の構造及び分析データを示す。

製造例3



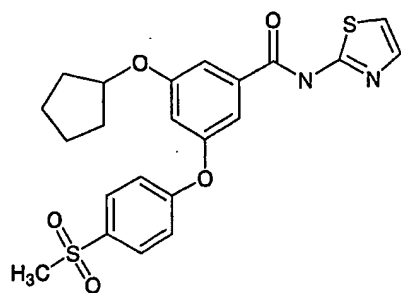
10 5-エトキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

- 製造例3の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、プロモエタン、2-アミノ-4-メトキシメチル-チアゾールを用いて、製造例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.45 (1H, t, J=7.0 Hz), 3.10 (3H, s), 3.44 (3H, s), 4.10 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.45 (2H, s), 6.85 (1H, t, J=2.0 Hz), 6.92 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.15 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.29 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.8 Hz)

ESI-MS (m/e) : 463 [M+H]⁺

製造例4



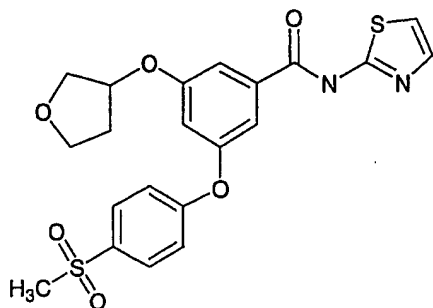
5-(シクロペンチルオキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 5 製造例4の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、シクロペンチルブロミド、2-アミノ-N-チアゾールを用いて、製造例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61–1.93 (8H, m), 3.07 (3H, s), 4.75–4.79 (1H, m), 6.81 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 15 製造例5



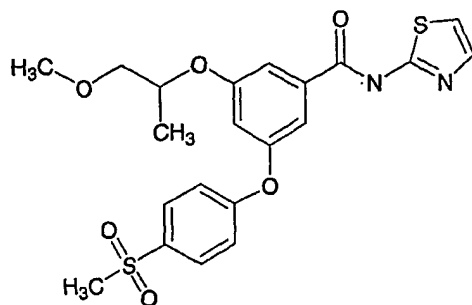
- 20 3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例5の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、3-ヒドロキシテトラヒドロフラン、2-アミノ-N-チアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.14–2.27 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.91–3.99 (4H, m), 4.96–4.97 (1H, m), 6.82 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.93 (2
- 10 H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例6



15

3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチルエトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

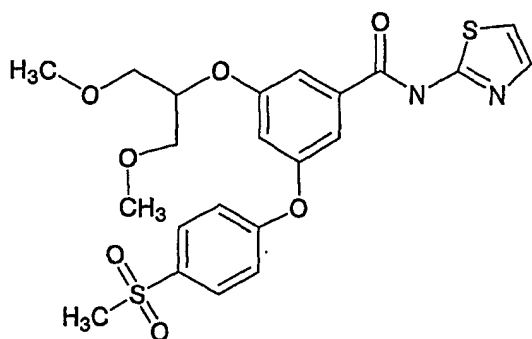
- 製造例6の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-メトキシ-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ-N-チアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。
- 20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.07 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.59 (m,

1 H), 6.89 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.13 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.22 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.38 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, J=8.8 Hz)

5 ESI-MS (m/e) : 463 [M+H]⁺

製造例 7



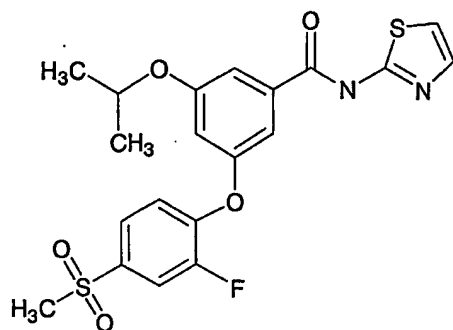
3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メトキシ
10 メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 7 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1,3-ジメトキシ-2-ヒドロキシプロパン及び 2-アミノチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 3.08 (s, 3H), 3.39 (s, 6H), 3.63 (d, 4H, J=4.7 Hz), 4.57 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.15 (d, 2H, J=8.9 Hz), 7.27 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.93 (d, 2H, J=8.9 Hz)

ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]⁺

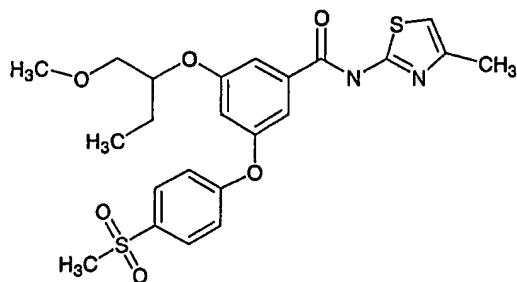
製造例 8



3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

- 5 製造例8の化合物は、製造例1と同様の方法により得られた5-ヒドロキシ-3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ブロモプロパン、2-アミノチアゾールを用いて、製造例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.11 (3H, s), 4.60-4.64 (1H, m), 6.81 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.15 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=7.5, 8.5\text{ Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.72
- 15 (1H, ddd, $J=1.2, 2.2, 7.5\text{ Hz}$)
- ESI-MS (m/e): 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例9



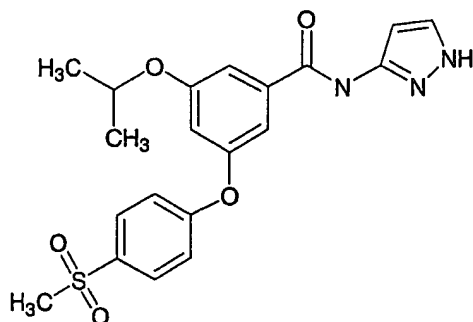
3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチルプロポキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-ベンズアミドの調製

製造例 9 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ヒドロキシ-1-メトキシブタン、2-アミノ-4-メチルチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.71 (quintet, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.23 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.13 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.15 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 10.6 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 製造例 10



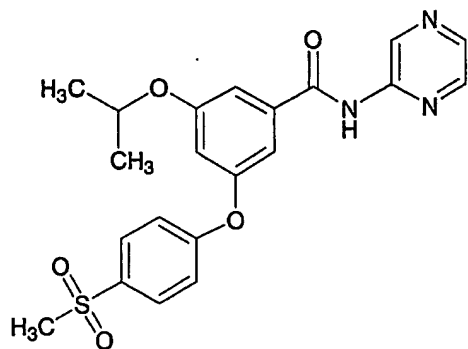
20 5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピラゾール-3-イル-ベンズアミドの調製

製造例 10 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ブロモプロパン及び 3-アミノピラゾールを用いて、製造例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.35 (d, 6H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.06 (s, 3H), 4.58 (septet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.00 (d, 1H, $J=3.0\text{ Hz}$), 6.78 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.32 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.90 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.14 (d, 1H, $J=3.0\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 11



10

5-イソプロポキシ-3-(4-メタンシルホニルフェノキシ)-N-ピラジン-2-イルベンズアミドの調製

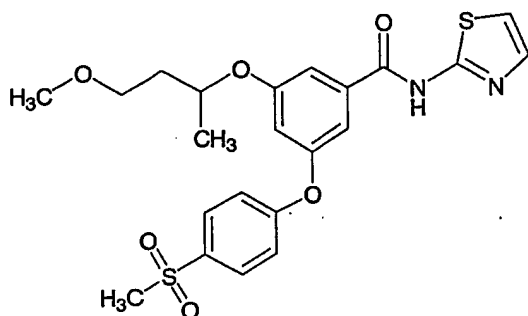
製造例 11 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ブロモプロパン、2-アミノ
15 ピラジンを用いて、製造例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.39 (d, 6H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.09 (s, 3H), 4.62 (septet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.82 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.17 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.39 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.30 (m, 1H), 8.41 (m, 2H), 9.68 (brs, 1H)

20

ESI-MS (m/e): 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 12

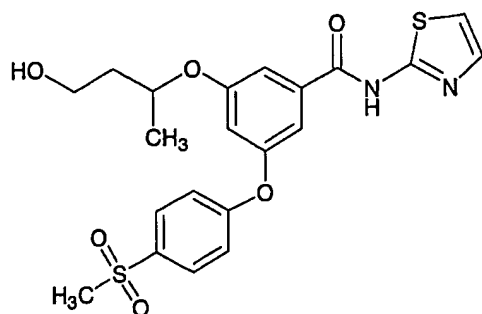


3-(4-メタンサルホニルフェノキシ)-5-(3-メトキシ-1-メチルプロポキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 5 製造例 12 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ブロモ-4-メトキシブタン、2-アミノチアゾールを用いて、製造例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (d, 3H, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.87 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.14 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.21 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.39 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 11.6 (br, 1H)
- 10
- 15 ESI-MS (m/e): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 13



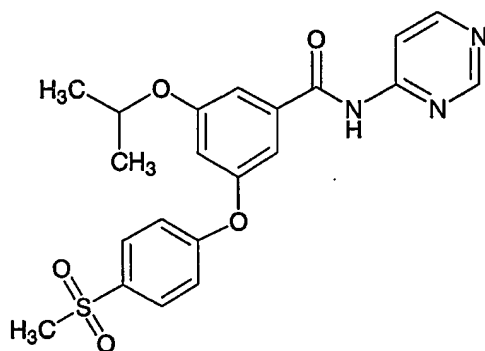
5-（3-ヒドロキシ-1-メチルプロポキシ）-3-（4-メタンスルホニルフェノキシ）-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例13の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-（4-メチルチオフェノキシ）安息香酸メチルエステル、1-（tert-ブチルジメチルシロキシ）-3-ヒドロキシブタン及び2-アミノチアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (d, 3H, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.88 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.17 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.24 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.48 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 11.0 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例14



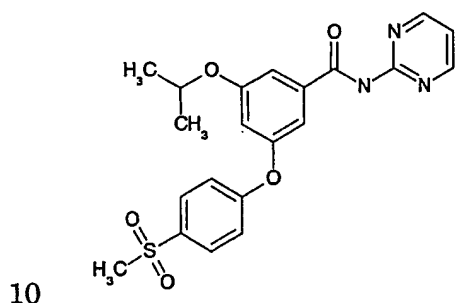
5-イソプロポキシ-3-（4-メタンスルホニルフェノキシ）-N-ピリミジン-4-イル-ベンズアミドの調製

製造例14の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-（4-メチルチオフェノキシ）安息香酸メチルエステル、2-ブロモプロパン及び4-アミノピラジンをを用いて、製造例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.38 (d, 6H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.90 (s, 3H), 4.63 (septet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.83 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.16 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.29 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.31 (dd, 1H, $J=1.2, 5.6\text{ Hz}$), 8.61 (br, 1H), 8.70 (d, 1H, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.90 (d, 1H, $J=1.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 15



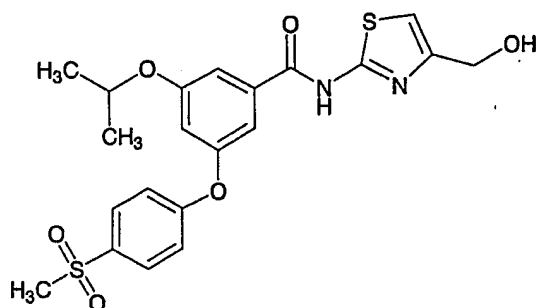
5-イソプロポキシ-3-(4-メタンシルホニルフェノキシ)-N-(ピリミジン-2-イル)-ベンズアミドの調製

製造例 15 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
15 ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ブロモプロパン及び 2-アミノ
ピラジンをを用いて、製造例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと
常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.37 (d, 6H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.08 (s, 3H), 4.62 (septet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.79 (t, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.31 (t, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.93 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.60 (br, 1H), 8.68 (d, 2H, $J=5.9\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 16



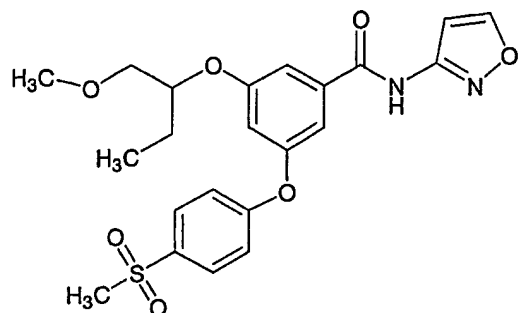
5 N-(4-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミドの調製

製造例 16 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ブロモプロパン及び 2-アミノ-4-(tertブチルジメチルシロキシメチル)-チアゾールを用いて、製造例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
10 により白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.08 (3H, s), 4.61-4.65 (3H, m), 6.83 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.87 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),
15 7.95 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 17

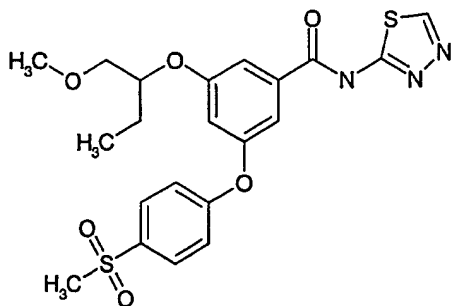


N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチルプロポキシ)-ベンズアミドの調製

製造例 17 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
5 ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ヒドロキシ-1-メトキシ
ブタン及び 3-アミノ-オキサゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに
準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得ら
れた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (t, 3H, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.74
10 (quintet, 2H, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.01 (s, 3H), 3.38
(s, 3H), 3.57 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 6.89 (m,
1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.14 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.32 (m, 1H), 7.93 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.3
3 (s, 1H, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.64 (br, 1H)
15 ESI-MS (m/e): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 18



20 3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチルプロポキシ)-N-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

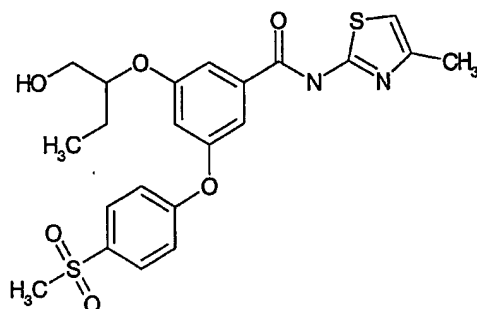
製造例 18 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ヒドロキシ-1-メトキシ
ブタン及び 2-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾールを用いて、製造例 2 と同様

の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.98 (t, 3H, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.75 (quintet, 2H, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.07 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.14 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.44 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.91 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.73 (s, 1H), 12.0 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 製造例 19



15 5-(1-(4-(4-methylsulfonylphenoxy)phenyl)-3-(4-methylthiooxyphenyl)propan-2-yl)-N-(4-methylthiazol-2-yl)benzamide の調製

製造例 19 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシブタン及び 2-アミノ-4-メチルチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

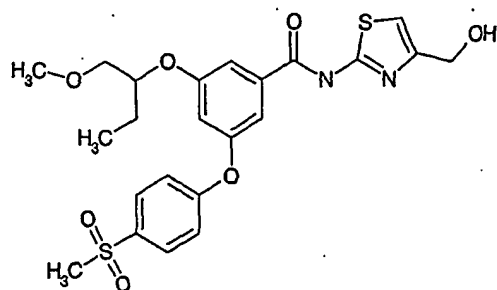
^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.99 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.68 (m, 2H), 2.28 (d, 3H, $J=1.0\text{ Hz}$), 3.09 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 6.57 (d, 1H, $J=1.0\text{ Hz}$), 6.75 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.13 (d, 2H,

$J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.28 (m, 1H) , $7.93 \text{ (d, 2H, } J = 8.9 \text{ Hz)}$, 10.8 (br, 1H)

ESI-MS (m/e) : $477 [M+H]^+$

製造例 20

5



N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベンズアミド

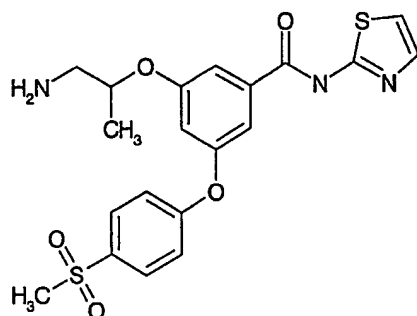
10 の調製

製造例 20 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ヒドロキシ-1-メトキシ-ブタン及び 2-アミノ-4-(tert-ブチルジメチルシロキシメチル)-チアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: $1.01 \text{ (t, 3H, } J = 7.5 \text{ Hz)}$, $1.76 \text{ (quintet, 2H, } J = 7.5 \text{ Hz)}$, 3.10 (s, 3H) , 3.40 (s, 3H) , 3.59 (m, 2H) , 4.43 (m, 1H) , 4.64 (s, 2H) , 6.89 (s, 1H) , 6.94 (m, 1H) , $7.18 \text{ (d, 2H, } J = 9.0 \text{ Hz)}$, 7.20 (m, 1H) , 7.40 (m, 1H) , $7.96 \text{ (d, 2H, } J = 9.0 \text{ Hz)}$, 10.0 (br, 1H)

ESI-MS (m/e) : $507 [M+H]^+$

製造例 21

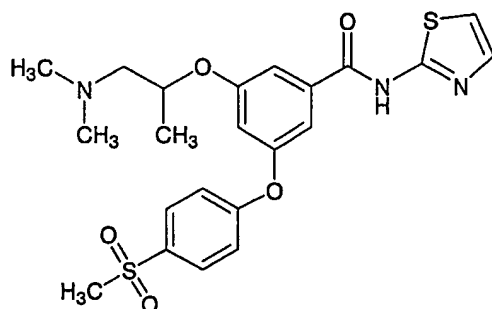


5-(2-アミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェ
ノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 5 製造例 21 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブトキシカルボ
ニルアミノ)-2-ヒドロキシープロパン及び 2-アミノチアゾールを用いて、
製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせるこ
とにより白色アモルファスとして得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.92
(d, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.09 (s, 3H), 4.41 (sextet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.86 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, J
=3.5 Hz), 7.14 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.21 (d, 1H,
15 $J=3.5\text{ Hz}$), 7.25 (m, 1H), 7.42 (m, 1H) 8.87 (d,
2H, $J=8.9\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 22



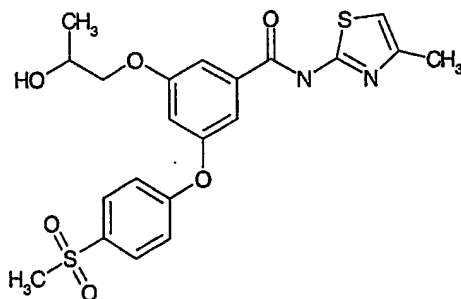
5-(2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホン
ニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例22の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
5 ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-ジメチルアミノ-2-ヒドロ
キシプロパン及び2-アミノ-チアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、こ
れに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物とし
て得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.3
10 0 (s, 6H), 2.42 (dd, 1H, $J=4.4, 13.0\text{ Hz}$), 2.6
8 (dd, 1H, $J=6.2\text{ Hz}, 13.0\text{ Hz}$), 3.09 (s, 3H), 4.
56 (dt, 1H, $J=4.5, 6.2\text{ Hz}$), 6.89 (m, 1H), 7.0
0 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.15 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.
22 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.41 (m, 1H),
15 7.93 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 11.4 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例23



20

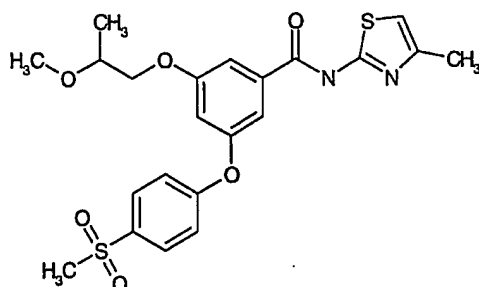
5-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホンニルフェノキシ)
-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミドの調製

製造例23の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-(tert-ブチルジメチル

シロキシ) - 1 - ヒドロキシ - プロパン及び 2 - アミノ - 4 - メチルチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 2 8 (d, 3H, $J=6.4\text{ Hz}$), 2. 2 0
 5 (d, 3H, $J=1.0\text{ Hz}$), 3. 0 8 (s, 3H), 3. 7 9 (m, 1H),
 3. 9 3 (m, 1H), 4. 2 0 (m, 1H), 6. 5 7 (d, 1H, $J=1.0\text{ Hz}$), 6. 7 8 (m, 1H), 7. 0 9 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.
 1 6 (m, 1H), 7. 2 5 (m, 1H), 7. 9 2 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 11. 2 (br, 1H)
 10 ESI-MS (m/e) : 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 2 4



15 3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2 - メトキシ - プロポキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - ベンズアミドの調製

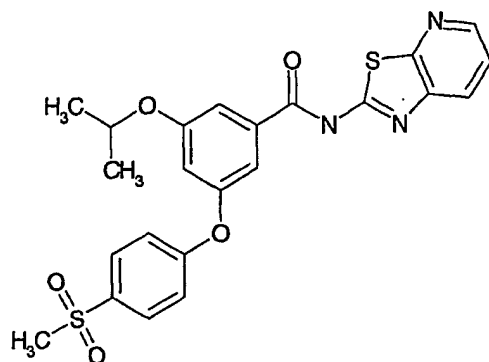
- 製造例 2 4 の化合物は、製造例 1 で得られた 5 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチルチオフェノキシ) 安息香酸メチルエステル、1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - プロパン及び 2 - アミノ - 4 - メチルチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方
 20 法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。

- ^1NMR (CDCl_3) δ : 1. 2 6 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 2. 2 2 (d, 3H, $J=1.1\text{ Hz}$), 3. 0 8 (s, 3H), 3. 4 3 (s, 3H), 3. 7 2 (m, 1H), 3. 9 3 (m, 2H), 6. 5 7 (d, 1H, $J=1.1\text{ Hz}$)

z), 6.86 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.16 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 10.6 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 477 $[M+H]^+$

5 製造例 25



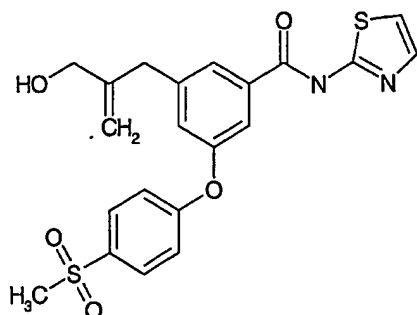
10 5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-ベンズアミドの調製

製造例 25 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ブロモプロパン及び 2-アミノ-N-チアゾロ[5,4-b]ピリジンを用いて、製造例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色固体として得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.37 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 3.09 (3H, s), 4.59-4.63 (1H, m), 6.84 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=4.7, 8.1$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J=1.5, 8.1$ Hz), 7.94 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.53 (1H, dd, $J=1.5, 4.7$ Hz)

ESI-MS (m/e): 484 $[M+H]^+$

製造例 26

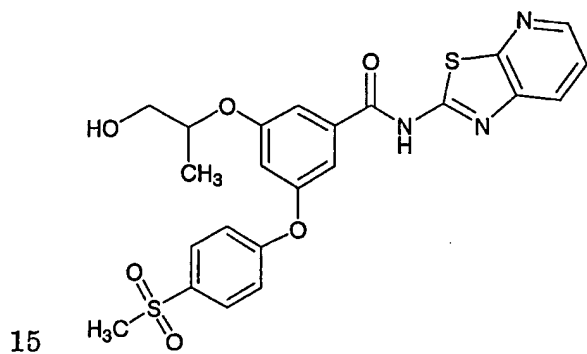


5 5-(2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ヒドロキシメチル-アリル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.08 (3H, s), 3.49 (2H, s), 4.06 (2H, s), 4.91 (1H, s), 5.19 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 27



15

5-(2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミドの調製

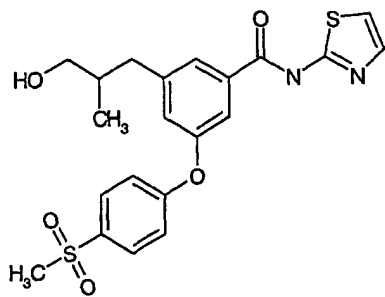
製造例 27 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 2-アミノ-チアゾロ[5,4-b]ピリジンを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを
5 組み合わせることにより淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.11 (3H, s), 3.74 (2H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 4.57-4.62 (1H, m), 6.92 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$); 7.19 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=4.7, 8.2\text{ Hz}$), 7.49 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.03 (1H, dd, $J=1.4, 8.2\text{ Hz}$), 8.49 (1H, dd, $J=1.4, 4.7\text{ Hz}$)
10

ESI-MS (m/e): 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 28

15



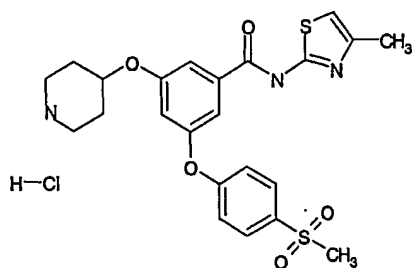
5-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (6H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.97-2.05 (1H, m), 2.50-2.94 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.50-3.56 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.
20

9.3 (2H, d, J = 8.8 Hz)

ESI-MS (m/e) : 447 [M+H]⁺

製造例 29



5

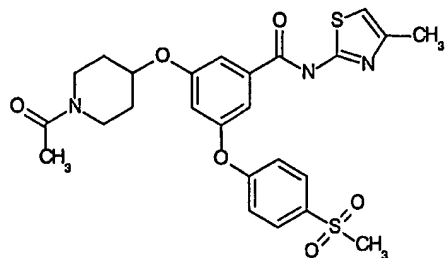
3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ベンズアミド塩酸塩の調製

製造例 29 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン及び 2-アミノ-4-メチルチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色結晶として得られた。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.93 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.11 (m, 2H, J = 8.9 Hz), 7.27 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.84 (d, 2H, J = 8.9 Hz)

15

製造例 30



20

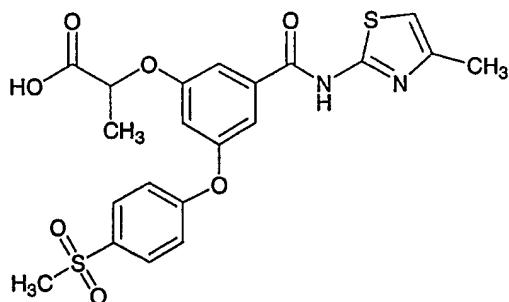
5 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - メタンスルホ
ニルフェノキシ) - N - (4 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - ベンズアミド
の調製

製造例 30 の化合物は、製造例 1 で得られた 5 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチ
5 ルチオフェノキシ) 安息香酸メチルエステル、1 - アセチル - 4 - ヒドロキシ -
ピペリジン及び 2 - アミノ - 4 - チアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、
これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファ
スとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (m, 3H), 2.20 - 2.00 (m,
10 2H), 2.14 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.10 (s, 3H),
3.50 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.8
4 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.92 (m,
1H), 7.18 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.43 (m, 1H), 7.
76 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$)

15 ESI-MS (m/e) : 530 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 31



20 2 - [3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (4 - メチル - チアゾール - 2 - イル - カルバモイル) - フェノキシ] プロピオン酸の調製

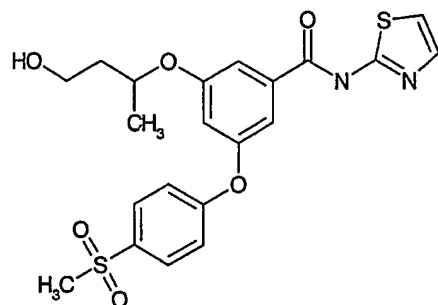
製造例 31 の化合物は、製造例 1 で得られた 5 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチ
ルチオフェノキシ) 安息香酸メチルエステル、2 - プロモプロピオン酸 *tert*
ブチルエステル及び 2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾールを用いて、製造例 1 と

同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色結晶として得られた。なお、本化合物の製造に際して、カルボキシル基の保護基である *tert*-ブチル基の除去は、文献記載の方法（例えばプロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第2版、John Wiley & Sons 社、1991年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.53 (d, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.28 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 5.03 (septet, 1H, $J=6.8\text{ Hz}$), 6.82 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.25 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.42 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 32

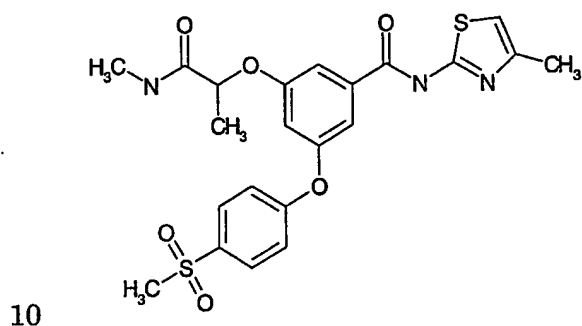


5-(3-ヒドロキシ-1-メチルプロポキシ)-3-(4-メタンсульホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

製造例 32 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ-3-ヒドロキシブタン及び 2-アミノチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.35 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 1.83 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.98 (m, 1H, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.13 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.21 (d, 1H, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.23 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.91 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 12.1 (br, 1H)
ESI-MS (m/e): 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 33



3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メチルカルバモイル-エトキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミドの調製

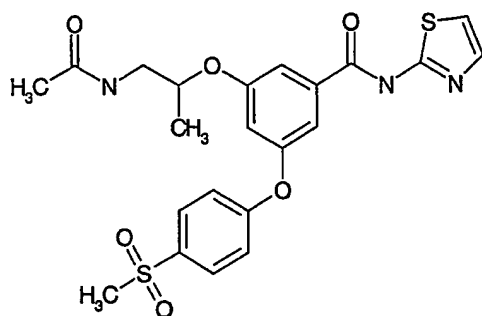
製造例 33 の化合物は、製造例 31 で得られた 2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(4-メチル-チアゾール-2-イル-カルバモイル)-フェノキシ] プロピオン酸とメチルアミンとを反応させることにより白色アモルファスとして得られた。製造例 31 で得られた該化合物とメチルアミンとの反応は、アミド結合形成反応であり、文献記載の方法（例えば、ペプチド合成の基礎と実験、泉屋信夫他、丸善、1983 年、コンプリヘンシブ オーガニック シンセシス(Comprehensive Organic Synthesis)、第 6 巻、Pergamon Press 社、1991 年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.59 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.86 (d, 3H, $J=4.7\text{ Hz}$), 3.10 (s, 3H), 4.73 (q, 1

H, $J=6.6\text{ Hz}$), 6.47 (br, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.22 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.93 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 11.0 (br, 1H)

5 ESI-MS (m/e): 490 $[M+H]^+$

製造例 34



10 5-(2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 34 の化合物は、製造例 2 で得られた 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの有するヒドロキシ基をアミノ基に変換することにより
 15 得られた 5-(2-アミノ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドと酢酸とを反応させることにより白色アモルファスとして得られた。

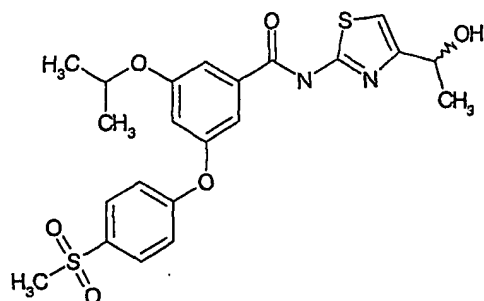
ヒドロキシ基からアミノ基への変換反応は、ヒドロキシ基をメシル基に変換した後、該メシル体とアジ化ナトリウムとを反応させてアジド体とした後に、トリフェニルホスフィン等によりアジド基を還元することにより行うことができる。該
 20 変換反応は、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、Richard C. Larock 著 第 2 版、John Wiley & Sons 社、1999 年、等) に記載の方法、それに準じた方法又はこれらと常

法とを組み合わせることにより行うことができる。

また、3-(2-アミノ-1-メチル-エトキシ)-5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドと酢酸との反応は、アミド結合形成反応であり、工程1や他の工程で用いられるアミド結合形成反応と同様の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.03 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.49 (t, 2H, $J=5.8\text{ Hz}$), 4.56 (sextet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.98 (t, 1H, $J=5.8\text{ Hz}$), 6.87 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.15 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.28 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.94 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 11.9 (br, 1H)
ESI-MS (m/e): 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例35

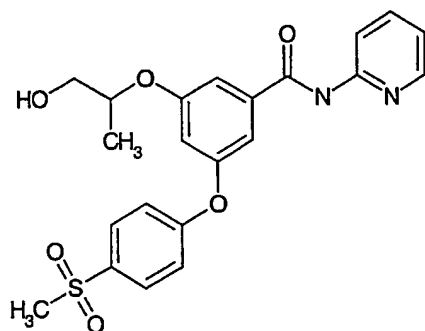


N-[4-(1-ヒドロキシーエチル)-チアゾール-2-イル]-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミドの調製

製造例35の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ブロモプロパン及び2-アミノ-4-(1-tertブチルジメチルシロキシーエチル)-チアゾールを用いて、製造例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.38 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 1.55
 -1.60 (3H, br), 3.08 (3H, s), 4.63 (1H, quin
 t, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.90 (1H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 6.79-6.
 85 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.20 (1H,
 5 br), 7.36 (1H, br), 7.94 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)
 ESI-MS (m/e): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 36



10

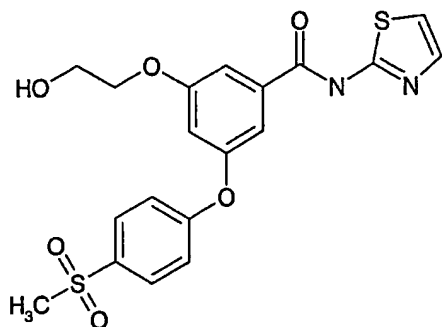
5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
 フェノキシ)-N-ピリジン-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 36 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
 ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチル
 15 シロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 2-アミノピリジンを用いて、製造例
 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることによ
 り白色結晶として得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 3.08
 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.57-4.63 (1H,
 20 m), 6.48 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.13-7.17 (1H, m),
 7.15 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),
 7.35 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.76 (1H, ddd, $J=1.6$,
 5.1, 8.4 Hz), 7.93 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.30 (1
 H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 443 $[M+H]^+$

製造例 37



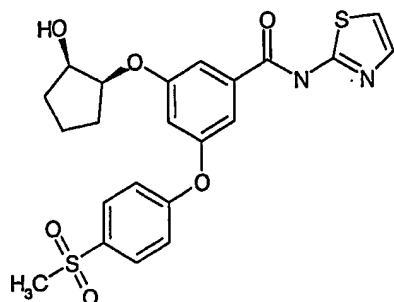
5 5-(2-(4-(4-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)ethoxy)-3-(4-(4-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)-N-(1,3,4-thiazol-2-yl)benzamideの調製

製造例 37 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ジメチルブチルシロキシ)-2-ヒドロキシエタン及び 2-アミノチアゾールを用いて、製造例 10 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.10 (s, 3H), 4.01 (t, 2H, $J=4.5\text{ Hz}$), 4.14 (t, 2H, $J=4.5\text{ Hz}$), 6.87 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.16 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.30 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 11.3 (br, 1H)

ESI-MS (m/e) : 435 $[M+H]^+$

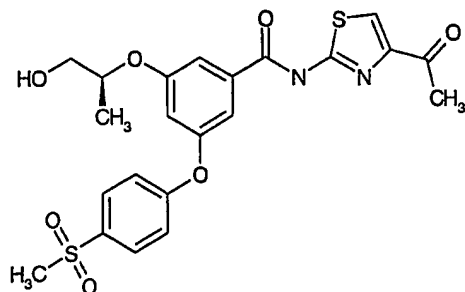
製造例 38



5-(2-(4-(4-メタンシルホニルフェノキシ))-2-ヒドロキシシクロペンチルオキシ)-3-(4-メタンシルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 5 製造例 38 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)-2-ヒドロキシシクロペンタン及び 2-アミノチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62–2.08 (6H, m), 3.08 (3H, s), 4.24–4.30 (1H, m), 4.55–4.60 (1H, m), 6.87 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.25 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.40 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$),
- 15 7.93 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)
- ESI-MS (m/e): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$

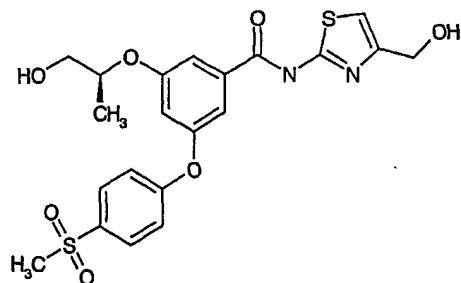
製造例 39



N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミドの調製

- 5 製造例39の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び4-アセチル-2-アミノ-チアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.58 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.80 (2H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 4.63 (1H, q, $J=5.6\text{ Hz}$), 6.81-6.89 (1H, m), 7.12-7.19 (3H, m), 7.38 (1H, br), 7.83 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.95 (2H, dd, $J=8.9\text{ Hz}$)
- 15 ESI-MS (m/e): 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例40



- 20 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミドの調製

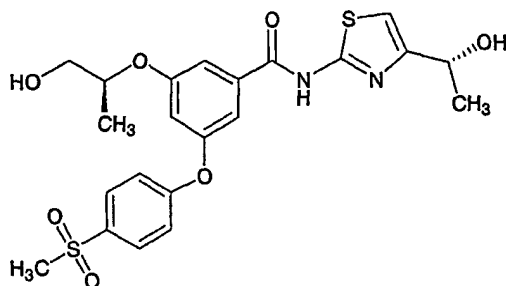
製造例40の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチル

シロキシ) - 2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ-4-tertブチルジメチルシロキシメチルチアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.09
5 (3H, s), 3.75-3.80 (2H, m), 4.55-4.66 (3H, m), 6.83-6.86 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.12-7.20 (3H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.94 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 製造例41



N-[4-(1-ヒドロキシエチル)-チアゾール-2-イル]-5-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミドの調製

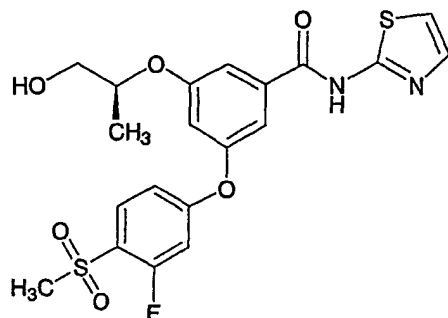
製造例41の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tertブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ-4-(1-tertブチルジメチルシロキシエチル)チアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.49
(3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.12 (3H, s), 3.68 (2H, d, $J=5.0\text{ Hz}$), 4.60 (1H, q, $J=6.2\text{ Hz}$), 4.80-4.90
25 (1H, m), 6.94 (1H, s), 6.96-6.99 (1H, m), 7.

2.3 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.29–7.32 (1H, m), 7.47–7.50 (1H, m), 7.89 (1H, s), 7.96 (2H, d, $J=8.9$ Hz).

ESI-MS (m/e): 493 $[M+H]^+$

5 製造例 42



- 3-(3-(4-(2-(4-(4-methyl-2-(hydroxymethyl)-2-methoxyphenyl)-2-fluorophenyl)sulfonyl)phenoxy)phenyl)-5-(2-(4-(4-methyl-2-(hydroxymethyl)-2-methoxyphenyl)-2-fluorophenyl)sulfonyl)phenyl)-N-(thiazol-2-yl)-2-phenylbenzamideの調製
- 10 5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル9.00g(0.43mol)のピリジン溶液(50.0ml)に1-ブロモ-2-フルオロ-4-ヨードベンゼン20.4g(0.68mol)、炭酸セシウム20.8g(0.64mol)及び酸化銅(II)5.07g(0.64mol)を加えた後、窒素雰囲気下、130度で8時間攪拌した。反応液を濾過した後、減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルエステル及び飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチルエステル=9：1)により精製し、3-(4-ブロモ-3-フルオロフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル10.6g(収率：65%)を黄色油状物として得た。
- 20

得られたエステル体357mg(0.93mmol)のジメチルスルホキシド溶液(6.0ml)にメタンサルフィン酸ナトリウム757mg(7.41mmol)及びヨウ化銅1.41g(7.41mmol)を加えた後、反応液を12

0度で6時間攪拌した。反応液に塩化ナトリウム水-アンモニア水(9:1)を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=2:1)により精製し、3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル170mg(収率:48%)を無色油状物として得た。

得られたエステル体3.34g(8.69mmol)の塩化メチレン溶液(60.0ml)に、トリフルオロ酢酸30.0mlを加え、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=3:7)により精製し、3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル2.59g(収率:88%)を無色油状物として得た。

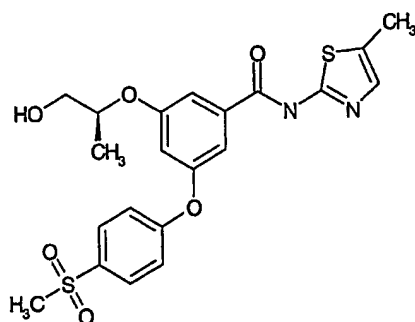
得られたフェノール体77.5mg(0.23mmol)のテトラヒドロフラン溶液(1.0ml)に(2R)-1-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン87.0mg(0.46mmol)及びトリフェニルホスフィン119mg(0.46mmol)を加えた後、ジエチルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液)0.25ml(0.57mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=2:1)により精製し、5-((1S)-2-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-1-メチル-エトキシ)-3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-安息香酸メチルエステル80.0mg(収率:69%)を無色油状物として得た。

製造例42の化合物は、得られた5-((1S)-2-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-1-メチル-エトキシ)-3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-安息香酸メチルエステル及び2-アミノ-チアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.78-3.80 (2H, m), 4.56-4.61 (1H,

m), 6.83–6.94 (3H, m), 7.01 (1H, d, $J=3.5$ Hz),
 7.23 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=3.5$ Hz),
 7.41 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 7.94 (1H, t, $J=8.2$ Hz)
 ESI-MS (m/e): 467 $[M+H]^+$

5 製造例 43



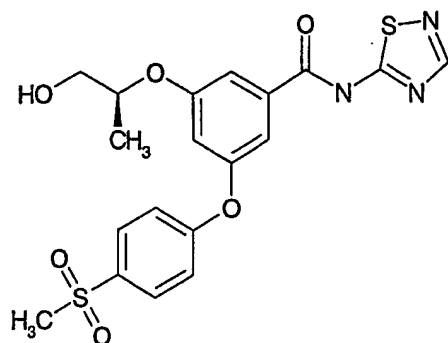
10 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル フェノキシ)-N-(5-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

製造例 43 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
 ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチル
 シロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 2-アミノ-5-メチルチアゾールを
 用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合
 わせることにより淡黄色油状物として得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 2.37
 (3H, s), 3.08 (2H, s), 3.69–3.76 (2H, m), 4.
 52–4.57 (1H, m), 6.82 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 6.8
 8 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20 (1H, d,
 20 $J=2.0$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.92 (2H,
 d, $J=8.8$ Hz)

ESI-MS (m/e): 463 $[M+H]^+$

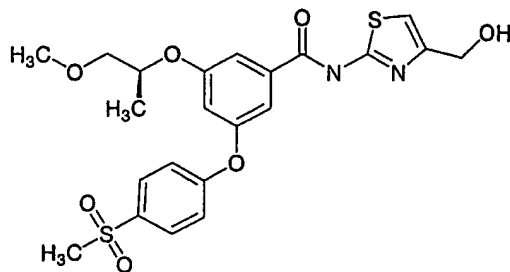
製造例 44



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンシルホニル
フェノキシ)-N-([1,2,4]チアジアゾール-5-イル)-ベンズアミ
ドの調製

- 5 製造例44の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び5-アミノ-1,2,4-チアジアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.12 (3H, s), 3.68 (2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.58-4.85 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.23 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.95 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.37 (1H, s)
- 15 ESI-MS (m/e): 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例45



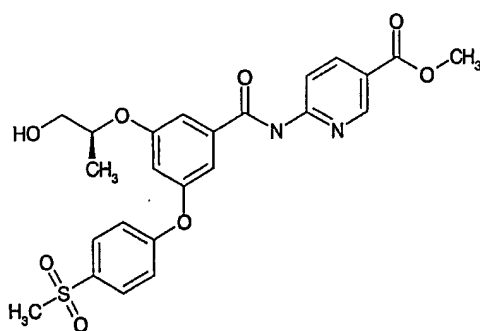
N-(4-ヒドロキシメチルチアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチルエトキシ)-ベンズアミドの調製

製造例 4 5 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ヒドロキシ-1-メトキシプロパン及び 2-アミノ-4-tertブチルジメチルシロキシメチルチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.09 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49-3.64 (2H, m), 4.58-4.67 (3H, m), 6.87-6.92 (2H, m), 7.13-7.20 (3H, m), 7.35-7.38 (1H, br), 7.94 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 製造例 4 6



20 5-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(5-メトキシカルボニルピリジン-2-イル)-ベンズアミドの調製

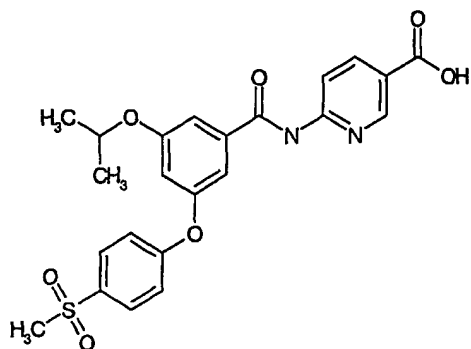
製造例 4 6 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tertブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 2-アミノ-5-メトキシカルボニル

ーピリジンを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.34 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.10 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.61 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.16 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.20 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.94 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.33–8.46 (m, 2H), 8.80 (br, 1H), 8.93 (m, 1H)

ESI-MS (m/e): 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 製造例47



15 6-[5-イソプロポキシ-3-(4-メタンシルホニルフェノキシ)-ベンゾイルアミノ]ニコチン酸の調製

製造例47の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び6-アミノニコチン酸を用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

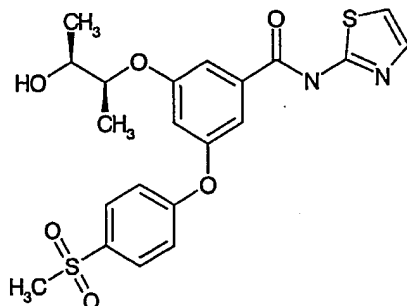
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (d, 6H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.20 (s, 3H), 4.76 (septet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.94 (m, 1H), 7.23 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.33 (m, 1H),

7.49 (m, 1H), 7.94 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.29 (m, 2H), 8.87 (m, 1H), 11.2 (s, 1H)

ESI-MS (m/e): 471 $[M+H]^+$

製造例 48

5



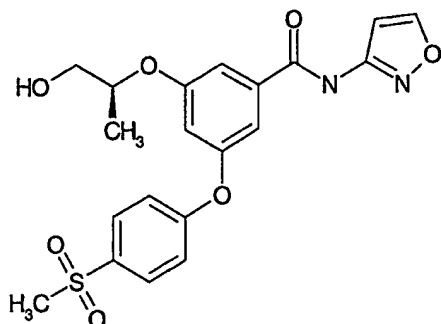
5-(2-(4-メタンシルホニ ルフェノキシ)-3-(4-メタンシルホニ ルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ペンズアミドの調製

10 製造例 48 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-(tert-ブチルジメチルシロキシ-3-ヒドロキシ)ブタン及び 2-アミノチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.28 (s, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.08 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.13 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.23 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 12.0 (br, 1H)

20 ESI-MS (m/e): 463 $[M+H]^+$

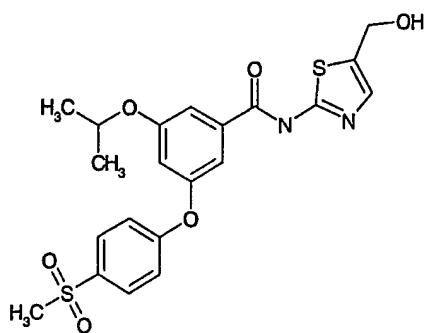
製造例 49



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミドの調製

- 5 製造例49の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノオキサゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.04 (br, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.19 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.94 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.30 (d, 1H, $J=1.6\text{ Hz}$), 9.24 (br, 1H)
- 15 ESI-MS (m/e): 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例50



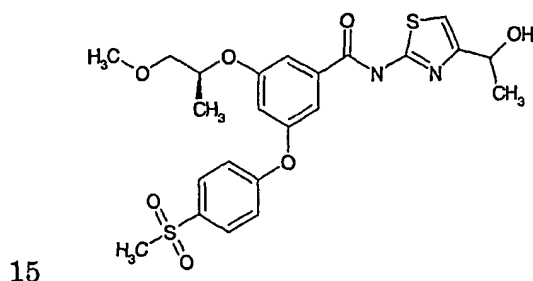
N-(5-ヒドロキシメチルチアゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミドの調製

製造例50の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ブロモプロパン及び2-アミノ-5-ホルミルチアゾールを用いて、製造例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (d, 6H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.08 (s, 3H), 4.59 (septet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.79 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.14 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.13-1.18 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 11.2 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例51



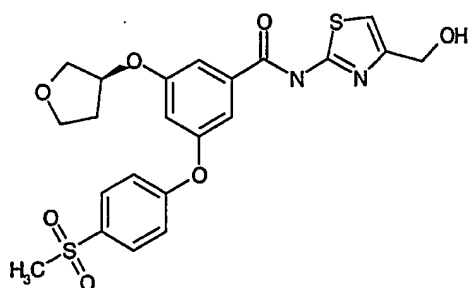
N-[4-(1-ヒドロキシーエチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチルエトキシ)-ベンズアミドの調製

20 製造例51の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-メトキシ-2-ヒドロキシープロパン及び2-アミノ-4-(1-tertブチルジメチルシロキシエチル)チアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.55

(3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.08 (3H, s), 3.41 (3H, s),
 3.49–3.64 (2H, m), 4.59–4.70 (1H, m), 4.90
 (1H, q, $J=6.3\text{ Hz}$), 6.80 (1H, br s), 6.90 (1H,
 br), 7.16 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.23–7.26 (1H,
 5 br), 7.42 (1H, br s), 7.94 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)
 ESI-MS (m/e): 507 $[M+H]^+$

製造例 52



10

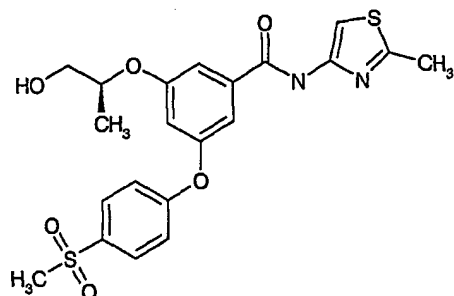
N-(4-ヒドロキシメチルチアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスル
ホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-ベンズ
アミドの調製

製造例 52 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
 15 ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、3-ヒドロキシ-テトラヒドロフ
 ラン及び 2-アミノ-4-tertブチルジメチルシロキシメチルチアゾールを
 用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合
 わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10–2.36 (2H, m), 3.09 (3H,
 20 s), 3.39–4.07 (4H, m), 4.66 (2H, s), 4.96–5.
 05 (1H, m), 6.84 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.15–7.2
 0 (3H, m), 7.30 (1H, br), 7.96 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)
 z)

ESI-MS (m/e): 491 $[M+H]^+$

製造例 5 3



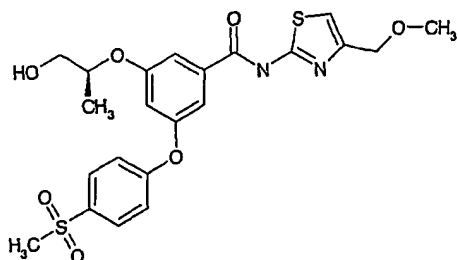
5 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンサルホニル
フェノキシ)-N-(2-メチルチアゾール-4-イル)-ベンズアミドの調製

製造例 5 3 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
 ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチル
 シロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 4-アミノ-2-メチルチアゾールを
 10 用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合
 わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.3
 1 (br, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.78 (m,
 2H), 4.59 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.15 (d,
 15 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.32 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.
 94 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.90 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

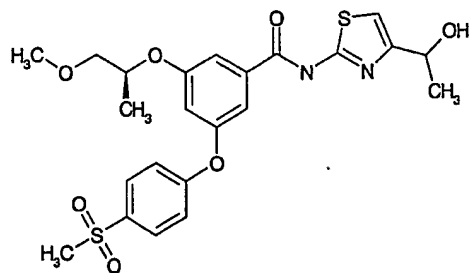
製造例 5 4



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)-ベンズア
ミドの調製

- 5 製造例 5 4 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチル
シロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ-4-メトキシメチルチア
ゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と
を組み合わせることににより白色アモルファスとして得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.0
9 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 4.44 (m,
2H), 4.57 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.91 (s, 1H),
7.10-7.26 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.97 (d, 2H,
 $J=8.9\text{ Hz}$), 9.67 (br, 1H)
- 15 ESI-MS (m/e): 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 5 5



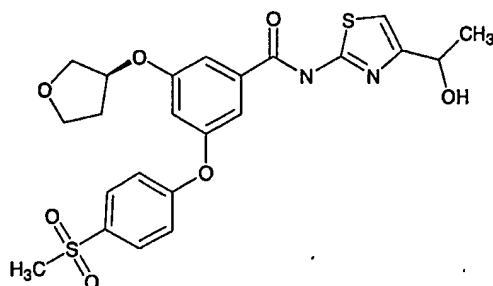
- 20 N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-
メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)
-ベンズアミド (製造例 5 1 のジアステレオ異性体) の調製

- 製造例 5 5 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチ
ルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ヒドロキシ-1-メトキシプロ
25 パン及び2-アミノ-4-(1-tert-ブチルジメチルシロキシエチル)チ

アゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.55 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.08 (3H, s), 3.41 (3H, s),
 5 3.49–3.64 (2H, m), 4.59–4.70 (1H, m), 4.90 (1H, q, $J=6.3\text{ Hz}$), 6.80 (1H, br s), 6.90 (1H, br), 7.16 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.23–7.26 (1H, br), 7.42 (1H, br s), 7.94 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)
 ESI-MS (m/e): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 製造例56



15 N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンシルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-ベンズアミドの調製

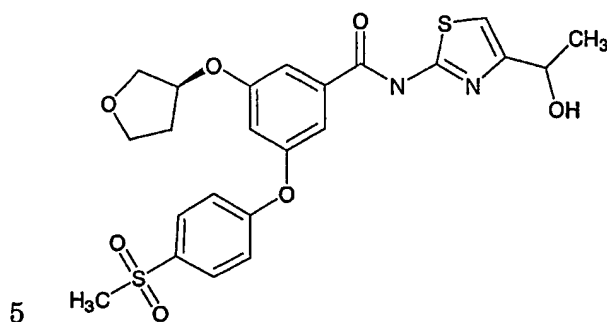
製造例56の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、3-ヒドロキシテトラヒドロフラン及び2-アミノ-4-(1-tertブチルジメチルシロキシエチル)チアゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを
 20 組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10–2.36 (2H, m), 0.39 (3H, s), 3.89–4.07 (4H, m), 4.85–4.95 (1H, m), 4.97–5.04 (1H, m), 6.81–6.85 (2H, m), 7.16 (2
 25 H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.23 (1H, br s), 7.34 (1H, br

s), 7.96 (2H, d, J=8.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 505 [M+H]⁺

製造例 57



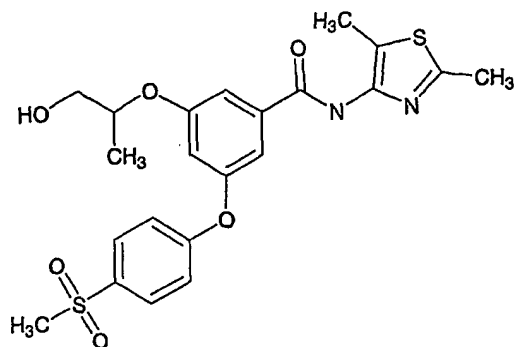
N-[4-(1-ヒドロキシエチル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-ベンズアミド (製造例 56 のジアステレオ異性体) の調製

- 10 製造例 57 の化合物は、製造例 56 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2.10-2.35 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.89-4.06 (4H, m), 4.86-4.95 (1H, m), 4.97-5.05 (1H, m), 6.81-6.85 (2H, m), 7.16 (2
15 H, d, J=8.7 Hz), 7.22 (1H, br s), 7.34 (1H, br s), 7.96 (2H, d, J=8.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 505 [M+H]⁺

製造例 58



N-(2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル) -5-(2-ヒドロキシ-1-メチルーエトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -ベンズアミド

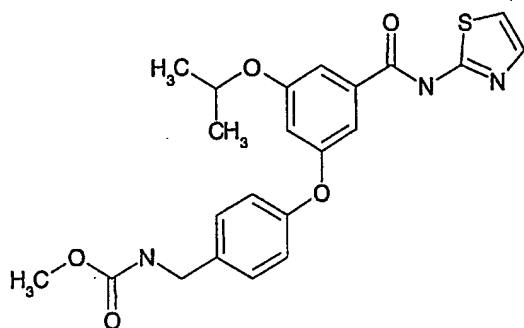
5 の調製

製造例 5 8 の化合物は、製造例 1 で得られた 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ) 安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 4-アミノ-2, 5-ジメチルチアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 28 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 2. 32 (s, 3H), 2. 56 (s, 3H), 3. 07 (s, 3H), 3. 72 (m, 2H), 4. 53 (m, 1H), 6. 79 (t, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 7. 08 (dd, 2H, $J=2.0, 6.8\text{ Hz}$), 7. 18 (s, 1H), 7. 32 (s, 1H), 7. 89 (dd, 2H, $J=2.0, 6.8\text{ Hz}$), 8. 67 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 5 9



5-イソプロポキシ-3-(4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ)-
N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 5 3, 5-ジヒドロキシ安息香酸メチルエステル 25.0 g (0.15 mmol)、
のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (250 ml) に炭酸カリウム 41.0 g
(0.30 mmol) 及び2-ブロモプロパン 23.8 g (0.19 mmol)
を加えた後、反応液を80度で4時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチ
ルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮
10 した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エ
チルエステル=5：1) により精製し、5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ安
息香酸メチルエステル 12.0 g (収率：38%) を無色油状物として得た。

- 得られたフェノール体 700 mg (3.30 mmol) の塩化メチレン溶液 (3
0 ml) にモレキュラーシーブズ 4A 1.05 g、p-ホルミルフェニルホウ酸
15 1.00 g (6.70 mmol)、酢酸銅 (II) 605 mg (3.30 mmol)
及びトリエチルアミン 2.32 ml (16.6 mmol) を加えた後、酸素雰囲気
下、室温で一晩攪拌した。反応液を濾過した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチルエステル=5：1)
により精製し、3-(4-ホルミルフェノキシ)-5-イソプロポキシ安息香酸
20 メチルエステル 593 mg (収率：57%) を無色油状物として得た。

得られたホルミル体 590 mg (1.88 mmol) のメタノール溶液 (20
ml) に水素化ホウ素ナトリウム 85.0 mg (2.25 mmol) を加えた後、
反応液を室温で16時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水
溶液を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮した。得

られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝2：1）により精製し、3-（4-ヒドロキシメチルフェノキシ）-5-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル567mg（収率：95%）を無色油状物として得た。

- 5 得られたアルコール体200mg（0.63mmol）のクロロホルム溶液（10ml）に、トリエチルアミン0.18ml（1.26mmol）及び塩化メタンスルホン0.073ml（0.95mmol）を加え、反応液を50度で15分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣にDMF5.0
- 10 mlを加えて溶解し、アジ化ナトリウム123mg（1.90mmol）を加え、80度で1時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮し、アジド体の粗生成物を得た。

- 得られたアジド体のテトラヒドロフラン-水（10：1）溶液（11ml）にトリフェニルホスフィン247mg（1.26mmol）を加え、反応液を90
- 15 度で14時間攪拌した。反応液に2N塩酸水溶液を添加し、酸性水溶液とした。酢酸エチルエステルで洗浄後、水層に4N水酸化ナトリウム水溶液を添加し、塩基性水溶液とした後、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮し、アミン体を粗生成物として67.8mg（収率：34%）得た。

- 得られたアミン体のクロロホルム溶液（5.0ml）にトリエチルアミン（0.
- 20 057ml（0.41mmol）及びクロロギ酸メチルエステル0.024ml（0.31mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加後、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮し、メトキシカルボニルアミノメチル体を粗生成物として得た。

- 得られたメトキシカルボニルアミノメチル体のテトラヒドロフラン-メタノール（5：3）溶液（8.0ml）に、4N水酸化ナトリウム水溶液1.0ml（4.
- 25 00mmol）を加え、反応液を50度で一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1）により精製し、5-イソプロポキシ-3-（4-メトキシ

カルボニルアミノメチルフェノキシ) -安息香酸 63.1 mg (収率: 85%)
を白色固体として得た。

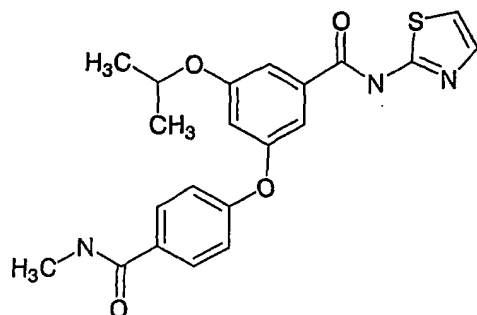
得られたカルボキシル体のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (3.0 ml)
に2-アミノチアゾール 33.0 mg (0.33 mmol)、1-ヒドロキシベン
5 ゾトリアゾール水和物 76.0 mg (0.49 mmol) 及び1-(3-ジメチ
ルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 63.0 mg (0.33
mmol) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエ
ステルで抽出し、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 100:1) により精製し、表題
10 化合物を白色固体として得た。製造例 59 により得られた化合物の分析データを
下記に示す。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.71
(3H, s), 4.36 (2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 4.57 (1H, m),
4.99–5.10 (1H, br), 6.75 (1H, br s), 6.96–7.
15 05 (4H, m), 7.20 (1H, br), 7.27–7.34 (3H, m),
10.70–10.88 (1H, br)

ESI-MS (m/e): 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$

上記製造例 59 と同様の方法により、製造例 60 乃至 64 の化合物を得た。以
下にこれらの化合物の構造及び分析データを示す。

20 製造例 60



5-イソプロポキシ-3-(4-メチルカルバモイルフェノキシ) -N-チア

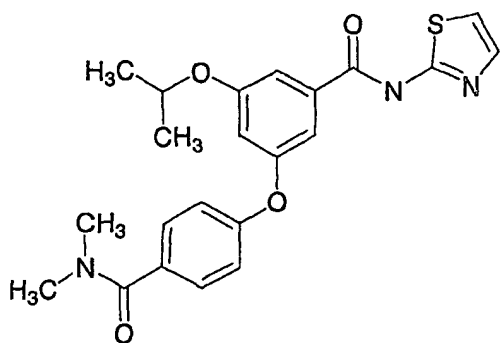
ゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例60の化合物は、製造例59で得られた3-(4-ホルミルフェノキシ)-5-イソプロポキシ安息香酸メチルエステルのホルミル基を酸化して得られた3-(4-カルボキシフェノキシ)-5-イソプロポキシ安息香酸メチルエステルとメチルアミンとの縮合反応により得られた3-(4-メチルカルバモイル-
5 フェノキシ)-5-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル及び2-アミノチア
ゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと同様の
方法により無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.00
10 (3H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 4.58 (1H, m), 6.12-6.21 (1
H, br), 6.79 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.99-7.06 (4
H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.72 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 製造例61

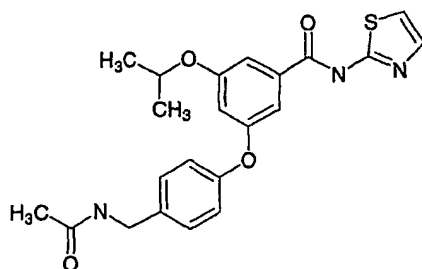


3-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-5-イソプロポキシ-N-チ
20 アゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例61の化合物は、製造例60で得られた3-(4-カルボキシルフェノキシ)-5-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、ジメチルアミン及び2-アミノチアゾールを用いて、製造例60と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと同様の方法により無色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.98–3.15 (6H, br), 4.56 (1H, m), 6.78 (1H, t, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.00–7.06 (2H, m), 7.14–7.17 (1H, m), 7.24–7.28 (2H, m),
 5 7.40–7.47 (2H, m)
 ESI-MS (m/e) : 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 6 2



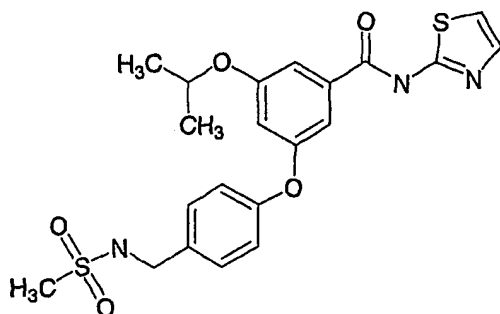
10

5-イソプロポキシ-3-(4-メチルカルボニルアミノメチルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

製造例 5 9 で得られた 3-(4-アミノメチルフェノキシ)-5-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、アセチルクロライド及び 2-アミノチアゾールを用いて、製造例 5 9 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

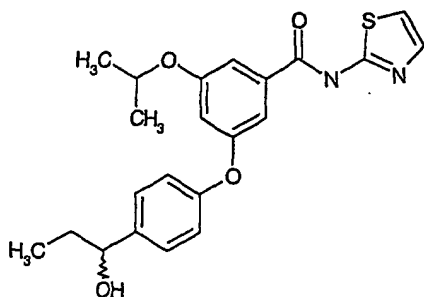
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.35 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.05 (3H, s), 4.40 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.57 (1H, m), 5.95–6.07 (1H, br), 6.78 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$),
 20 6.93–7.02 (4H, m), 7.20–7.32 (4H, m)
 ESI-MS (m/e) : 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 6 3



5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルアミノメチルフェノキシ)-
-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 5 製造例 63 の化合物は、製造例 59 で得られた 3-(4-アミノメチルフェノキシ)-5-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、メタンスルホニルクロリド及び 2-アミノチアゾールを用いて、製造例 59 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.32 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.60 (1H, m), 4.79-4.88 (1H, m), 6.77 (1H, m), 6.98-7.38 (8H, m)
- ESI-MS (m/e): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 15 製造例 64



3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)-フェノキシ]-5-イソプロポキシ

－N－チアゾール－2－イル－ベンズアミドの調製

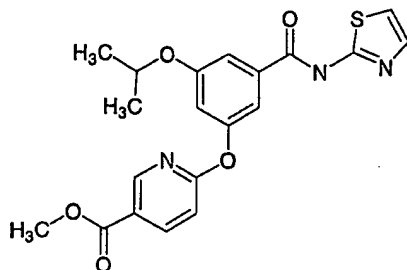
製造例 6 4 の化合物は、製造例 5 9 で得られた 3－（4－ホルミルフェノキシ）－5－イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、エチルマグネシウムブロミド及び 2－アミノチアゾールを用いて、製造例 5 9 と同様の方法、これに準じた方法
 5 又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。
 なお、3－（4－ホルミルフェノキシ）－5－イソプロポキシ安息香酸メチルエステルとエチルマグネシウムブロミドとの反応は、いわゆるグリニャー反応でありあり、文献記載の方法（例えば、コンプリヘンシブ オーガニック トランス
 10 f o r m a t i o n s）Richard Lら著、VCH Publisher s 社、1988年、等）、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.34 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.67–1.88 (2H, m), 4.51
 15 –4.63 (2H, m), 6.76 (1H, t, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.95–7.07 (3H, m), 7.04–7.07 (1H, m), 7.20–7.24 (2H, m), 7.32 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 6 5

20



6－〔3－イソプロポキシ－5－（チアゾール－2－イルカルバモイル）－フェノキシ〕－ニコチン酸メチルエステルの調製

25 製造例 5 9 で得られた 5－ヒドロキシ－3－イソプロポキシ安息香酸メチルエ

ステル 3.0 g (14.3 mmol) のメタノール溶液 (50 ml) に 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 50 : 1) により精製し、5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ安息香酸 2.44 g (収率：87%) を白色固体として得た。

得られたカルボン酸 2.40 g (12.2 mmol) のクロロホルム溶液 (50 ml) に、氷冷下、2-アミノチアゾール 2.45 g (24.5 mmol)、トリエチルアミン 3.40 ml (24.5 mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド 4.14 g (24.5 mmol) を加え、室温で 13 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣のメタノール溶液 (40 ml) に 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 100 : 1) により精製し、5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド 1.81 g (収率：53%) を白色固体として得た。

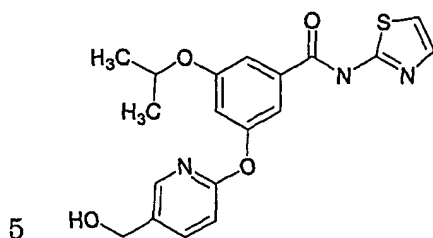
得られたアミド体 100 mg (0.36 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10.0 ml) に、6-クロロニコチン酸メチルエステル 123 mg (0.72 mmol)、炭酸カリウム 199 mg (1.44 mmol) を加えた後、窒素雰囲気下、80 度で 18 時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) により精製し、表題化合物を白色固体として得た。製造例 65 により得られた化合物の分析データを下記に示す。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.60 (1H, m), 6.91–7.02 (3H, m), 7.29–7.40 (3H, m), 8.31 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4 \text{ Hz}$),

8. 81 (1H, d, $J=2.4$ Hz)

ESI-MS (m/e) : 414 $[M+H]^+$

製造例 66



3-(5-ヒドロキシメチルピリジン-2-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

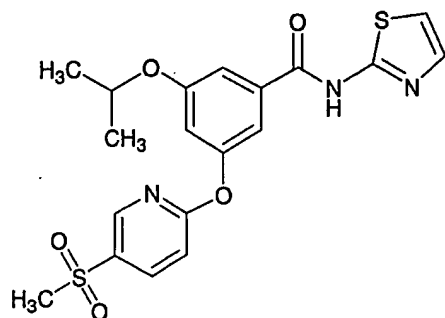
製造例 65 で得られた 6-[3-イソプロポキシ-5-(チアゾール-2-イルカルバモイル)-フェノキシ]-ニコチン酸メチルエステル 60.0 mg (0.15 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5.0 ml) に氷冷下、水素化アルミニウムリチウム 6.0 mg (0.16 mmol) を加え、0 度で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) により精製し、表題化合物を白色固体として得た。以下に製造例 66 により得られた化合物の分析データを下記に示す。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 4.54-4.64 (1H, m), 4.68 (2H, s), 6.90 (1H, t, $J=2.1$ Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.22 (1H, t, $J=1.7$ Hz), 7.31-7.37 (2H, m), 7.77 (1H, dd, $J=2.8, 8.3$ Hz), 8.14 (1H, br)

ESI-MS (m/e) : 386 $[M+H]^+$

上記製造例 65 又は 66 と同様の方法により、製造例 67 乃至 73 の化合物を得た。以下にこれらの化合物の分析データを示す。

製造例 67



5-イソプロポキシ-3-(5-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-N-

5 チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

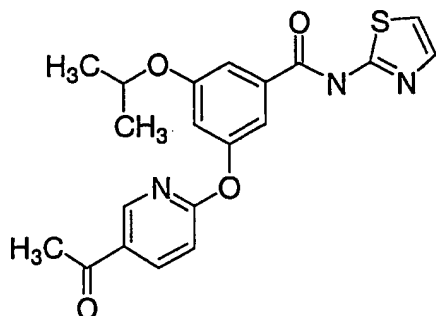
製造例 6 7 の化合物は、製造例 6 5 で得られた 5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド及び 2, 5-ビスメタンスルホニルピリジンを用いて、製造例 6 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物として得られた。

- 10 なお、2, 5-ビスメタンスルホニルピリジンは、2, 5-ジブロモピリジンとナトリウムチオメトキシドとを反応させて、2, 5-ビス-メチルチオピリジンとした後にメタクロロ過安息香酸で酸化することにより得られた。2, 5-ジブロモピリジンとナトリウムメトキシドとの反応、及び 2, 5-ビス-メチルチオピリジンをメタクロロ過安息香酸

- 15 で酸化させる反応は常法により行うことができる。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1. 37 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 3. 11 (3H, s), 4. 58-4. 66 (1H, m), 6. 93 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 6. 99 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7. 12 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7. 29 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7. 36 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7. 40 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8. 21 (1H, dd, $J=2.6, 8.7\text{ Hz}$), 8. 71 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e): 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 6 8

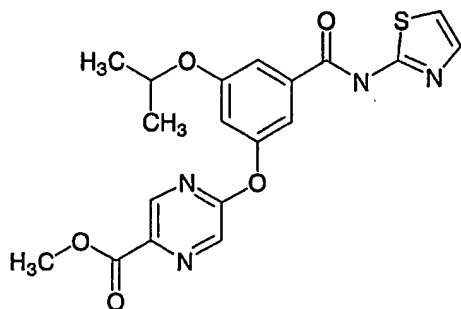


3-(5-アセチルピリジン-2-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

- 5 製造例 6 8 の化合物は、製造例 6 5 と同様の方法により得られた 5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イルベンズアミド及び 2-クロロ-5-アセチルピリジンを用いて、製造例 6 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.59 (3H, s), 4.61 (1H, m), 6.93 (1H, t, $J=2.1\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.29 (1H, t, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.38 (2H, m), 8.30 (1H, dd, $J=2.5, 8.6\text{ Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e) : 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 製造例 6 9



5-イソプロポキシ-3-(5-メトキシカルボニルピラジン-2-イルオキシ)-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

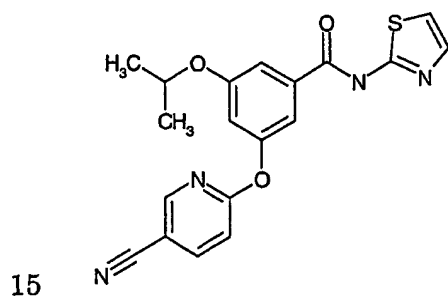
キシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 6 9 の化合物は、製造例 6 5 と同様の方法により得られた 5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド及び 2-クロロ-5-メトキシカルボニルピラジンをを用いて、製造例 6 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.03 (3H, s), 4.57-4.65 (1H, m), 6.95 (1H, t, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.33-7.35 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 8.54 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.85 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 7 0



3-(5-シアノ-ピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 7 0 の化合物は、製造例 6 5 と同様の方法により得られた 5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド及び 2,5-ジブromoピリジンを用いて、製造例 6 5 と同様の方法により得られた 3-(5-ブromo-ピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドとシアン化銅 (I) とを反応させることにより無色アモルファスとして得られた。

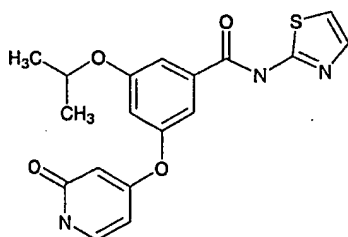
なお、3-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロピル-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドとシアン化銅との反応は、文献記載の方法(例えば、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) Richard Lら著、VCH Publishers社、1988年、等)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせた方法により製造することができる。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.61 (1H, m), 6.89-6.92 (1H, m), 6.97-7.01 (1H, m), 7.06-7.09 (1H, m), 7.26-7.29 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.93-7.98 (1H, m), 8.47-8.49 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 71

15



5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

20 製造例 71 の化合物は、製造例 59 と同様の方法により得られた 5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、4-ブロモ-ピリジン塩酸塩及び 2-アミノチアゾールを用いて、製造例 65 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

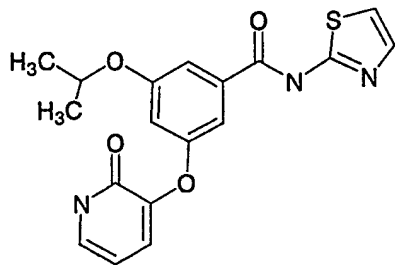
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.73-4.83 (1H, m), 5.51 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 6.03 (1H, dd, $J=2.5, 7.4\text{ Hz}$), 6.99 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$),

7. 30 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7. 38–7. 44 (2H, m), 7. 55–7. 59 (2H, m)

ESI-MS (m/e) : 372 $[M+H]^+$

製造例 7 2

5



5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル-オキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

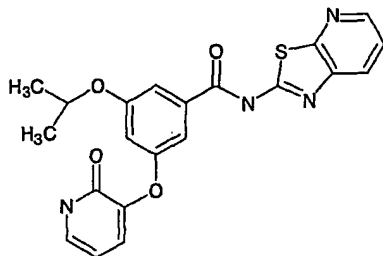
10 製造例 7 2 の化合物は、製造例 5 9 と同様の方法により得られた 5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、3-ブロモ-2-ヒドロキシ-ピリジン及び 2-アミノチアゾールを用いて、製造例 6 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色結晶として得られた。

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1. 34 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 4. 62–4. 72 (1H, m), 6. 41 (1H, dd, $J=6.7, 7.2$ Hz), 6. 76 (1H, t, $J=2.3$ Hz), 7. 10–7. 13 (1H, dd, $J=1.5, 2.2$ Hz), 7. 14 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7. 27–7. 29 (1H, m), 7. 30–7. 37 (2H, m), 7. 48 (2H, d, $J=3.6$ Hz)

20

ESI-MS (m/e) : 372 $[M+H]^+$

製造例 7 3



5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル-オキシ)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド

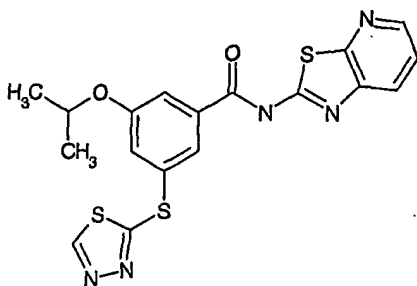
5 の調製

製造例 7 3 の化合物は、製造例 5 9 と同様の方法により得られた 5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、3-ブロモ-2-ヒドロキシ-ピリジン及び 2-アミノ-チアゾロ[5, 4-b]ピリジンを用いて、製造例 6 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 31 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4. 68-4. 81 (1H, m), 6. 25 (1H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 6. 68-6. 72 (1H, m), 7. 13-7. 16 (1H, m), 7. 31-7. 40 (2H, m), 7. 44-7. 54 (2H, m), 8. 12 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8. 46-8. 52 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 7 4



5-イソプロポキシ-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファ
ニル)-N-チアゾロ[5, 4-b]-ピリジン-2-イル-ベンズアミドの調製

3-ヒドロキシ-5-ヨード安息香酸メチルエステル120mg (0.43mmol)、のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(4.0ml)に炭酸カリウム298mg (2.16mmol)及び2-ブロモプロパン0.12ml (1.29mmol)を加えた後、反応液を80度で一晩攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=5:1)により精製し、5-ヨード-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル133mg (収率:96%)を無色油状物として得た。

得られたヨード体132mg (0.41mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)に2-メルカプト-1,3,4-チアジアゾール292mg (2.47mmol)、炭酸カリウム456mg (3.30mmol)、ヒドロキノン27.0mg (0.25mmol)及び臭化銅(I)35.0mg (0.25mmol)を加えた後、窒素雰囲気下、130度で40分間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=1:1)により精製し、5-イソプロポキシ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオ)安息香酸メチルエステル8.90mg (収率:7%)を無色油状物として得た。

得られたエステル体のメタノール溶液(1.0ml)に、2N水酸化ナトリウム水溶液0.14ml (0.29mmol)を加え、反応液を室温で5時間攪拌した。反応液に2N塩酸水溶液を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮し、カルボキシル体の粗生成物を得た。

得られたカルボキシル体のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(1.2ml)に2-アミノ-チアゾロ[5,4-b]-ピリジン8.20mg (0.054mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物5.00mg (0.037mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

塩酸塩 7.10 mg (0.037 mol) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝1：1）により精製し、表題化合物を白色固体として得た。製造例 74 により得られた化合物の分析データを下記に示す。

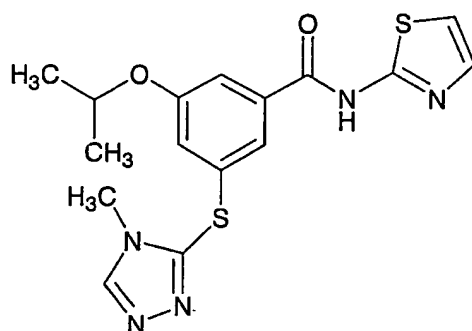
- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.54–4.62 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J=4.6, 8.2\text{ Hz}$), 7.37 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.56 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=1.4, 8.2\text{ Hz}$), 7.79 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.52 (1H, dd, $J=1.4, 4.6\text{ Hz}$), 9.07 (1H, s)
- 10

ESI-MS (m/e) : 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$

上記製造例 74 と同様の方法により、製造例 75 乃至製造例 88 の化合物を得た。以下にこれらの化合物の内、代表例の化合物の分析データを示す。

製造例 75

15



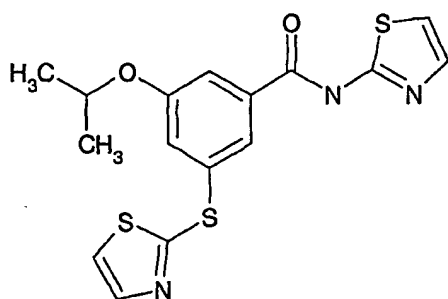
5-イソプロポキシ-3-(4-メチル-〔1, 2, 4〕トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 20 製造例 75 の化合物は、製造例 74 で得られた 5-ヨード-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、2-アミノチアゾール及び 3-メルカプト-4-メチル-〔1, 2, 4〕トリアゾールを用いて、製造例 74 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.65 (3H, s), 4.53–4.57 (1H, m), 6.98 (1H, q, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H, s), 8.29 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e): 374 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例 76

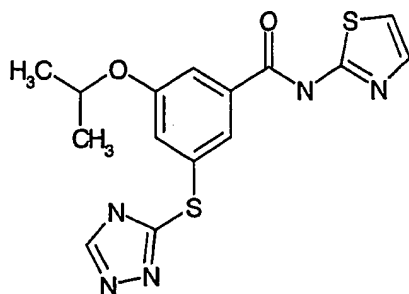


10 5-イソプロポキシ-3-チアゾール-2-イルスルファニル-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 76 の化合物は、製造例 75 で得られた 5-ヨード-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、2-アミノチアゾール及び 2-メルカプト-チアゾールを用いて、製造例 74 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.54–4.62 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.29–7.32 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J=1.5, 2.2\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$)

製造例 77



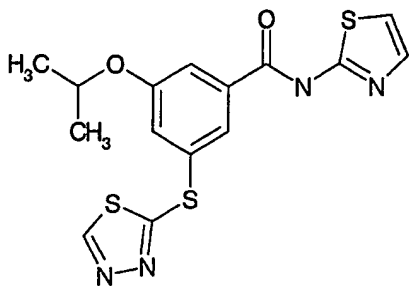
5-イソプロポキシ-3-(4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 5 製造例 77 の化合物は、製造例 74 で得られた 5-ヨード-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、2-アミノチアゾール及び 3-メルカプト-[1,2,4]トリアゾールを用いて、製造例 74 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.59 - 4.63 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=1.0\text{ Hz}$), 7.49 (1H, t, $J=1.0\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.67 (1H, t, $J=1.0\text{ Hz}$), 8.24 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$

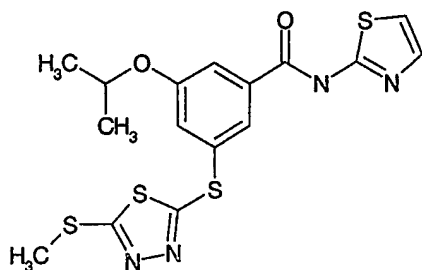
- 15 製造例 78



5-イソプロポキシ-3-([1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファ

ニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 7 8 の化合物は、製造例 7 4 で得られた 5-ヨード-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、2-アミノチアゾール及び 2-メルカプト- [1, 3, 4] チアジアゾールを用いて、製造例 7 4 と同様の方法、これに準じた方法
 5 又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。
 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 37 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4. 71-4. 81 (1H, m), 7. 14 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 7. 45 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7. 50 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 7. 68 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7. 89 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 9. 32 (1H, s)
 10 ESI-MS (m/e): 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 製造例 7 9



15 5-イソプロポキシ-3-(5-メチルスルファニル-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 7 9 の化合物は、製造例 7 4 で得られた 5-ヨード-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、2-アミノチアゾール及び 2-メルカプト-5-メチルスルファニル-[1, 3, 4]チアジアゾールを用いて、製造例 7 4 と同様の
 20 方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。

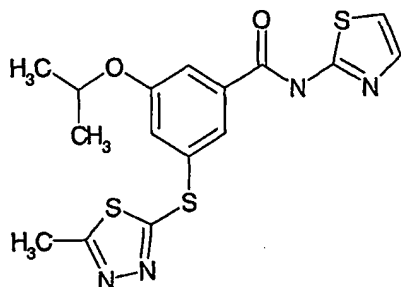
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 34 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2. 75 (3H, s), 4. 55-4. 63 (1H, m), 6. 97 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7. 13 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7. 32 (1H, t,
 25

$J=1.8\text{ Hz}$), 7.53 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.72 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 425 $[M+H]^+$

製造例 80

5



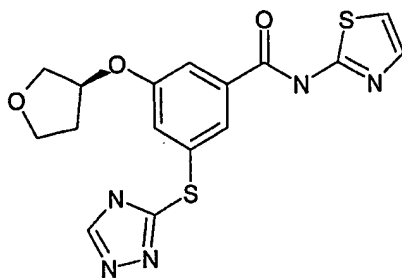
5-イソプロポキシ-3-(5-メチル- [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 80 の化合物は、製造例 74 で得られた 5-ヨード-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステル、2-アミノチアゾール及び 2-メルカプト-5-メチル- [1, 3, 4] チアジアゾールを用いて、製造例 74 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.72 (3H, s), 4.56-4.64 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.35 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.54 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.73 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 393 $[M+H]^+$

20 製造例 81



5 - (テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ) -N-チアゾール-2-イル-
3 - (4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ベンズア

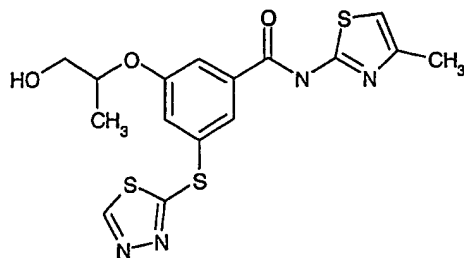
5 ・ ミドの調製

製造例 8 1 の化合物は、2-ブロモプロパンの代わりに、(3 R) - 3-ブ
 モプロパンを用いて、製造例 7 4 と同様の方法により製造した 5-ヨード-3-
 (テトラヒドロフラン-3-イルオキシ) 安息香酸メチルエステル、2-アミノ
 チアゾール及び 3-メルカプト-[1, 2, 4] トリアゾールを用いて、製造例
 7 4 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
 により無色油状物として得られた。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 2.05–2.24 (2H, m), 3.89–4.02 (4H, m), 4.94–4.98 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.23 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.40 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.68 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.32 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 390 [M+H]⁺

製造例 8 2



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-ベンズアミドの調製

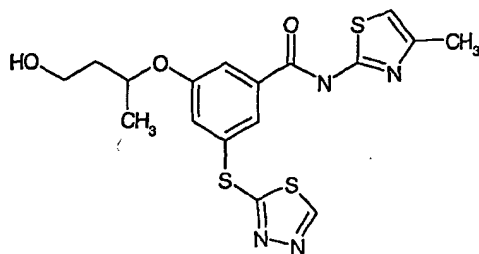
製造例 8 2 の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード-安息香酸メチルエステル、1-tert-ジメチルシロキシ-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ-4-メチル-チアゾールを用いて製造例 6 5 と同様の方法により得られた3-(2-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-メチル-エトキシ)-5-ヨード-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、2-メルカプト-[1, 3, 4]チアジアゾールを用いて、製造例 7 4 と同様、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。また、ヒドロキシ基の保護基であるtert-ブチルジメチルシロキシ基の除去は、製造例 2 と同様の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.38 (s, 3H), 4.79 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 9.08 (s, 1H)

ESI-MS (m/e): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 8 3

20



5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-ベンズアミドの調製

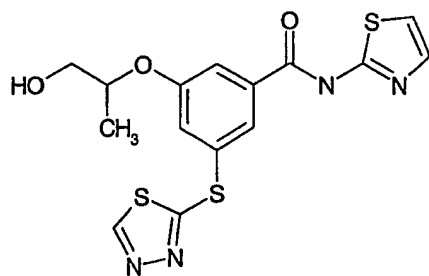
25

製造例 8 3 の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード-安息香酸メチルエステル、5-tert-ブチルジメチルシロキシ-ペンタン-2-オール及び2-アミノ-4-メチル-チアゾールを用いて製造例 6 5 と同様の方法により得られた
 3-(3-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-メチル-プロポキシ)-5-
 5-ヨード-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、2-メル
 カプト-[1, 3, 4]チアジアゾールを用いて、製造例 7 4 と同様の方法、
 これに準じた方法又はこれら常法とを組み合わせることにより白色アモルファス
 として得られた。また、ヒドロキシ基の保護基であるtert-ブチルジメチル
 シロキシ基の除去は、製造例 2 と同様の方法、それに準じた方法又はこれらと常
 10 法とを組み合わせることにより行うことができる。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 3H, $J=6.1\text{ Hz}$), 2.10
 -1.75 (m, 4H), 2.18 (d, 1H, $J=1.0\text{ Hz}$), 3.78 (m,
 2H), 4.63 (m, 1H), 6.56 (d, 1H, $J=1.0\text{ Hz}$), 7.
 38 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 9.05 (s,
 15 1H), 11.1 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 8 4



20

5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-([1, 3, 4]チアジ
 アゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド
 の調製

製造例 8 4 の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード-安息香酸メチルエステ
 25 ル、1-tert-ブトキシ-2-オール及び2-アミノチアゾールを用いて製

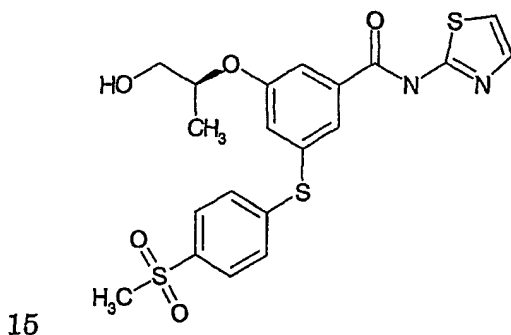
5 製造例 65 と同様の方法により得られた 3-(2-tert-ブチルジメチルシロキシー-1-メチル-プロポキシ)-5-ヨード-N-(チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、2-メルカプト-[1, 3, 4]チアジアゾールを用いて、製造例 74 と同様の方法、これ準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること

10 により無色油状物として得られた。また、ヒドロキシ基の保護基である tert-ブチルジメチルシロキシ基の除去は、製造例 2 と同様の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.80 (m, 2H), 4.62 (sextet, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.00 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.27 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.40 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 9.09 (s, 1H)

ESI-MS (m/e): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 85



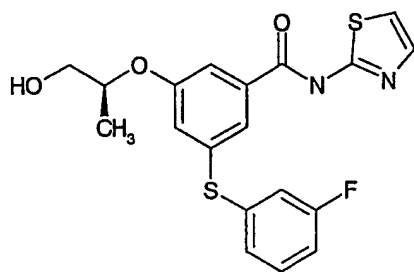
5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンサルホニルフェニルサルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

20 製造例 85 の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード-安息香酸メチルエステル、1-tert-ブチルジメチルシロキシーブタン-2-オール及び2-アミノチアゾールを用いて製造例 65 と同様の方法により得られた 3-(2-tert-ブチルジメチルシロキシー-1-メチル-プロポキシ)-5-ヨード-N-(チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、2-メルカプト-[1, 3, 4]チアジアゾールを用いて、製造例 74 と同様の方法、これ準じた方法又はこれらと常法

とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。また、ヒドロキシ基の保護基である *tert*-ブチルジメチルシロキシ基は、製造例 2 と同様の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.07 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.24 (m, 2H), 7.37 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.55 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.84 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 11.3 (br, 1H)
- 10 ESI-MS (m/e) : 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 86

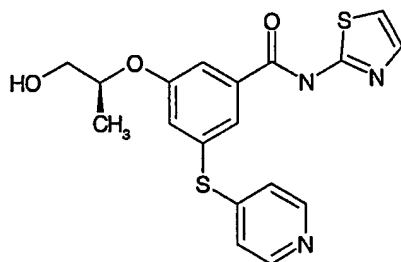


- 15 3-(3-フルオロフェニルチオ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 製造例 86 の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード-安息香酸メチルエステル、1-(*tert*-ジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノチアゾールを用いて製造例 65 と同様の方法により得られた3-(2-*tert*-
- 20 *tert*-ブチルジメチルシロキシ-1-メチル-エトキシ)-5-ヨード-N-(チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、3-フルオロチオフェノールを用いて、製造例 74 と同様の方法、これ準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。また、ヒドロキシ基の保護基である *tert*-ブチルジメチルシロキシ基の除去は、製造例 2 と同様の方法、それに
- 25 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.75 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 7.18–6.95 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.52–7.40 (m, 2H)
 ESI-MS (m/e): 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 製造例 87

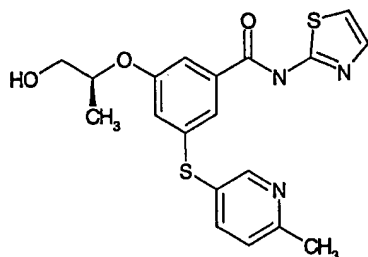


10 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(ピリジン-4-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

製造例 87 の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード-安息香酸メチルエステル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノチアゾールを用いて製造例 65 と同様の方法により得られた3-(2-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-メチル-エトキシ)-5-ヨード-N-(チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、4-メルカプトピリジンを用いて、製造例 74 と同様の方法、これ準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより黄色油状物として得られた。また、ヒドロキシ基の保護基である tert-ブチルジメチルシロキシ基の除去は、製造例 2 と同様の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行った。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (d, 3H, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.72 (d, 2H, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.68 (sextet, 1H, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.20 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.36 (m, 2H)
 ESI-MS (m/e): 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 製造例 88



5-(2-(ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メチル-ピリジン-3-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

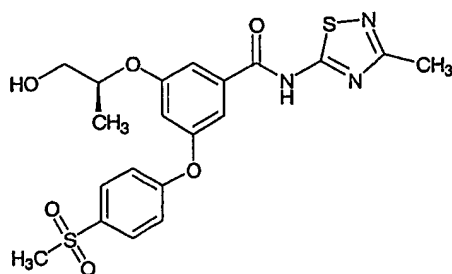
- 5 製造例 88 の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード-安息香酸メチルエステル、1-(tert-ジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノチアゾールを用いて製造例 65 と同様の方法により得られた 3-(2-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-メチル-エトキシ)-5-ヨード-N-(チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、3-メルカプト-6-メチル-ピリジン
- 10 を用いて、製造例 74 と同様の方法、これ準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。また、ヒドロキシ基の保護基である tert-ブチルジメチルシロキシ基の除去は、製造例 2 と同様の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行った。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.54 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 12.0 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 89

20



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル)
-ベンズアミドの調製

- 5 5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル25.0 g (1
19 mmol) のトルエン溶液 (375 ml) に4-メタンスルホニル-プロモ
ベンゼン33.4 g (142 mmol)、酢酸パラジウム2.67 g (11.9
mmol)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピフェニル5.31 g (1
7.8 mmol)、リン酸カリウム50.3 g (237 mmol) を加えた後、
10 反応容器を封管したのち、130度で6時間攪拌した。反応液に酢酸エチルエス
テルを加え、濾過した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチルエステル=2：1) により精製し、3-
(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチ
ルエステル31.0 g (収率：69%) を白色固体として得た。
15 得られた3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-メトキシメトキシ
安息香酸メチルエステル30.9 g (84.3 mmol) の塩化メチレン溶液 (1
00 ml) にトリフルオロ酢酸60 ml を氷冷下で加えた後、室温で反応液を4
時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチルエステル=1：1) により精製し、5-
20 ヒドロキシ-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ) 安息香酸メチルエス
テル15.2 g (収率：56%) を白色固体として得た。

得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ) 安息香
酸メチルエステル10.0 g (31.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2
00 ml) に (2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシ
25 プロパン11.8 g (62.1 mmol) 及びトリフェニルホスフィン16.3
g (62.1 mmol) 加えた後、ジエチルアゾジカルボキシレートの40%ト
ルエン溶液33.8 ml (77.6 mmol) を氷冷下で加え、室温で12時間
攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー (ヘキサン：酢酸エチルエステル=8：2) により精製し、5-(1

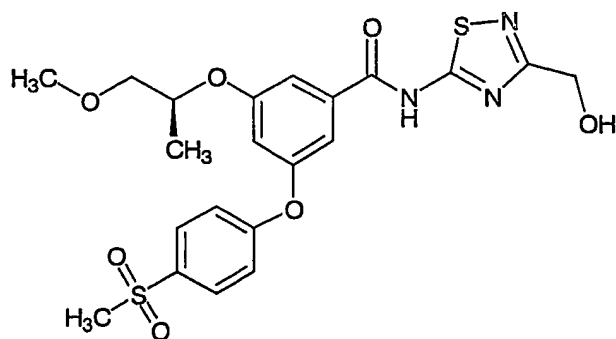
S) - 2 - (tert-ブチルジメチルシロキシ) - 1 - メチル - エトキシ) - 3 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 安息香酸メチルエステルを黄色油状物として得た。

得られた 5 - ((1 S) - 2 - (tert-ブチルジメチルシロキシ) - 1 - メチル
5 - エトキシ) - 3 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 安息香酸メチルエ
ステル 200 mg (0.40 mmol) 及び 5 - アミノ - 3 - メチル - [1, 2,
4] チアジアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこ
れらと常法とを組み合わせた方法により、製造例 89 の化合物を無色アモルファ
スとして得られた。

10 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.30 (d, 6H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.
50 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.68 (d, 2H, $J=5.0\text{ Hz}$), 4.58-4.63 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.23 (d,
2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.36 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.
97 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$)

15 ESI-MS (m/e): 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 90



20 N - [3 - ヒドロキシメチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル] - 3 -
(4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2 - メトキシ - 1 - メチル - エト
キシ) ベンズアミドの調製

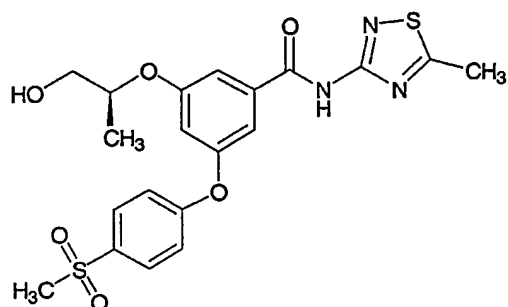
製造例 90 の化合物は、製造例 89 で得られた 3 - (4 - メタンスルホニル -
フェノキシ) - 5 - メトキシメトキシ - 安息香酸メチルエステル、(2R) - 1

ーメトキシー2-プロパノール及び5-アミノ-3-(*t*-ブチルジメチルシロキシメチル)-[1, 2, 4]チアジアゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、無色アモルファスとして得られた。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.09 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49-3.64 (2H, m), 4.60-4.72 (1H, m), 4.79 (2H, s), 6.92 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43 (1H, br), 7.93 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$)

- 10 ESI-MS (m/e): 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例91



- 15 5-(3-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-[5-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル]ベンズアミドの調製

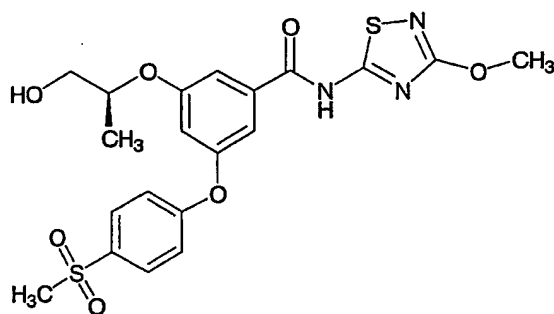
- 製造例91の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2*R*)-1-*t*-ブチルジメチルシロキシ-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-5-メチル-1, 2, 4-チアジアゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.7

6 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.17 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.91 (d, 2H, J=8.8 Hz), 9.27 (br, 1H)

5 ESI-MS (m/e) : 464 [M+H]⁺

製造例 9 2



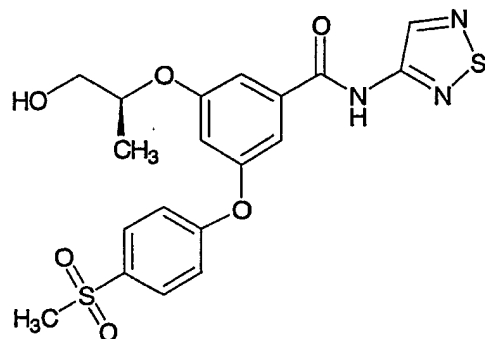
10 5-(ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(3-メトキシ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミドの調製

製造例 9 2 の化合物は、製造例 8 9 で得られた 3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 5-アミノ-3-メトキシ-[1,2,4]チアジアゾールを用いて、製造例 8 9 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (d, 3H, J=6.3 Hz), 3.12 (s, 3H), 3.80 (d, 2H, J=5.5 Hz), 3.99 (s, 3H), 4.61 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.17 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.23 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, J=8.8 Hz), 11.2 (br, 1H)

ESI-MS (m/e) : 480 [M+H]⁺

製造例 9 3



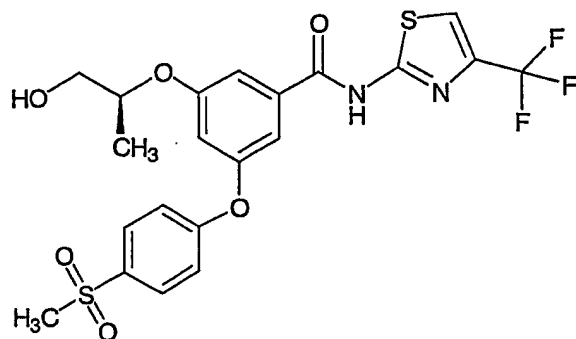
5 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(1,2,5-チアジアゾール-3-イル)ベンズアミドの
調製

製造例 9 3 の化合物は、製造例 8 9 で得られた 3-(4-メタンスルホニル-
 フェノキシ)-5-メトキシメトキシ-安息香酸メチルエステル、(2R)-1-
 10 -(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 3-アミノ-
 [1,2,5]チアジアゾールを用いて、製造例 8 9 と同様の方法、これに準じ
 た方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色アモルファスとして
 得られた。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.34 (d, 3H, J=6.3 Hz), 1.9
 15 1 (t, 1H, J=5.7 Hz), 3.09 (s, 3H), 3.80 (m, 2H),
 4.60 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.1
 8 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, J=8.8 Hz),
 8.92 (br, 1H), 9.32 (s, 1H)

ESI-MS (m/e): 450 [M+H]⁺

20 製造例 9 4



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(4-トリフルオロメチル-チアゾール-2-イル)ベンズ

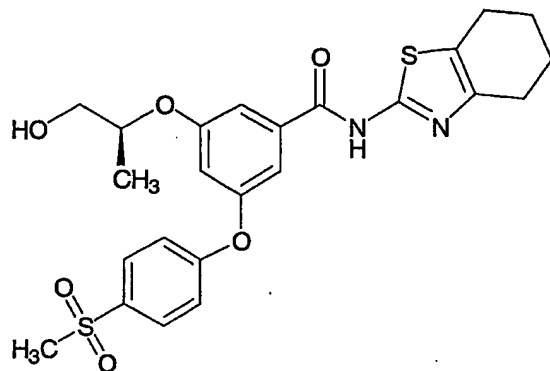
5 アミドの調製

製造例 9 4 の化合物は、製造例 8 9 で得られた 3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - メトキシメトキシ - 安息香酸メチルエステル、(2 R) - 1 - (t - ブチルジメチルシロキシ) - 2 - ヒドロキシプロパン及び 2 - アミノ - 4 - トリフルオロメチル - チアゾールを用いて、製造例 8 9 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.32 (d, 3H, J=6.2 Hz), 3.11 (s, 3H), 3.78 (d, 2H, J=5.1 Hz), 4.57-4.63 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.16-7.17 (m, 1H), 7.17 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, J=8.8 Hz)

ESI-MS (m/e) : 517 [M+H]⁺

製造例 9 5



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イ

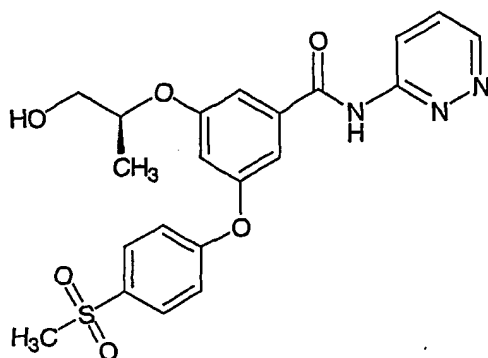
5 ル) ベンズアミドの調製

製造例95の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニル-
フェノキシ)-5-メトキシメトキシ-安息香酸メチルエステル、(2R)-1-
-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ-
4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾールを用いて、製造例89と同様の
10 方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状
物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.29 (m, 3H), 1.82-
1.86 (m, 4H), 2.57-2.72 (m, 4H), 3.09 (s, 3H),
3.73-3.78 (m, 2H), 4.54-4.56 (m, 1H), 6.78
15 -6.81 (m, 1H), 7.09-7.14 (m, 3H), 7.22-7.2
9 (m, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H)

ESI-MS (m/e): 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例96



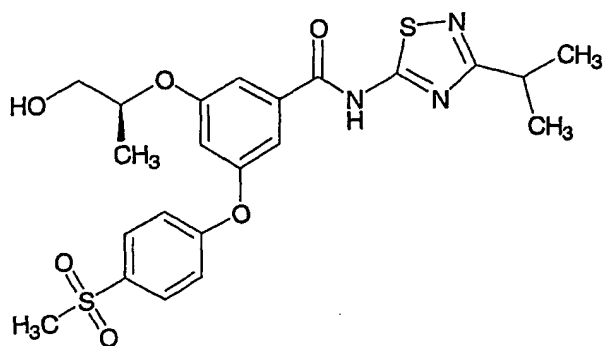
5- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- (4-メタンスルホニル
フェノキシ) -N- (ピリダジン-3-イル) -ベンズアミドの調製

5 製造例 96 の化合物は、製造例 89 で得られた 3- (4-メタンスルホニル-
フェノキシ) -5-メトキシメトキシ-安息香酸メチルエステル、(2R)-1-
- (t-ブチルジメチルシロキシ) -2-ヒドロキシプロパン及び 3-アミノ-
ピリダジンをを用いて、製造例 89 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと
常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.5
5 (brs, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 4.59
(qt, 1H, $J=5.9, 5.5\text{ Hz}$), 6.83 (s, 1H), 7.11 (d,
2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.24 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.
52 (dd, 1H, 9.2, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.90 (d, 2H, $J=8.$
15 4Hz), 8.55 (d, 1H, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.93 (m, 1H), 9.
54 (brs, 1H)

ESI-MS (m/e) : 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 442 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例 97



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]-トリアゾール-5-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)

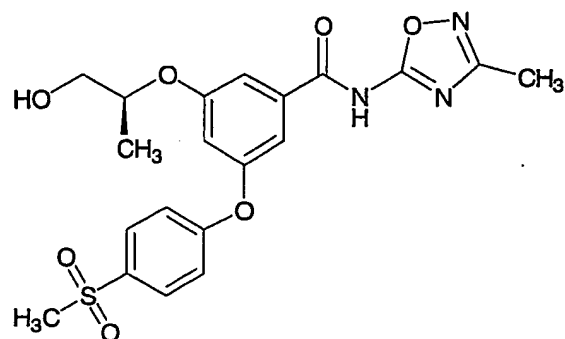
5 ベンズアミドの調製

製造例 97 の化合物は、製造例 89 で得られた 3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 5-アミノ-3-イソプロピル-[1, 2, 4] トリアゾールを用いて、製造例 89 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 6H, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.35 (d, 6H, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.10 (s, 3H), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.77-3.79 (m, 2H), 4.57-4.62 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.16 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.17 (d, 1H, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.35 (d, 1H, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.95 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 98



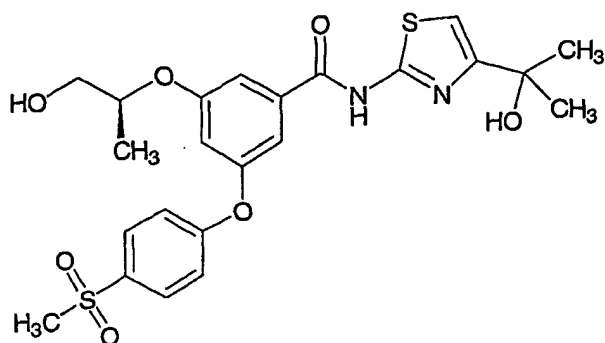
5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニル
フェノキシ) - N - (3-メチル- [1, 2, 4] -オキサジアゾール-5-イ

5 ル) ベンズアミドの調製

製造例 98 の化合物は、製造例 89 で得られた 3 - (4-メタンスルホニル-
フェノキシ) - 5-メトキシメトキシ-安息香酸メチルエステル、(2R) - 1
- (t-ブチルジメチルシロキシ) - 2-ヒドロキシプロパン及び 5-アミノ-
3-メチル- [1, 2, 4] オキサジアゾールを用いて、製造例 89 と同様の方
10 法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモル
ファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.28 (d, 3H, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.31 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.75-3.76 (m, 2H), 4.57-4.58 (m, 1H), 5.60 (brs, 1H), 6.84 (s, 1H),
15 7.09 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.24 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 10.52 (brs, 1H)
ESI-MS (m/e): 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 446 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例 99



5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N - [4 - (1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) - チアゾール-2-イル] - 3 - (4-メタンスルホニ

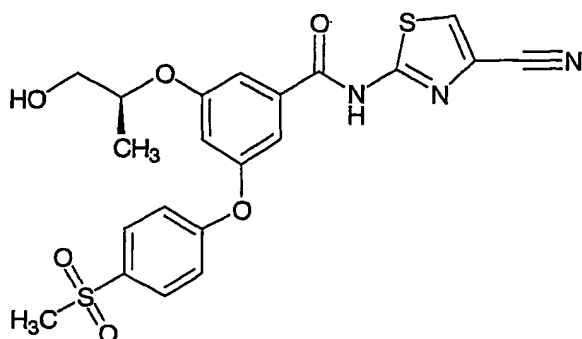
5 ルフェノキシ) ベンズアミドの調製

製造例 99 の化合物は、製造例 89 で得られた 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R) - 1 - (t-ブチルジメチルシロキシ) - 2-ヒドロキシプロパン及び 2-アミノ-4 - (1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) - チアゾールを用いて、製造例 8
10 9 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.61 (6H, s), 3.08 (3H, s), 3.75-3.84 (2H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.88 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.28 (1H, br), 7.45 (1H, br), 7.95 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 100



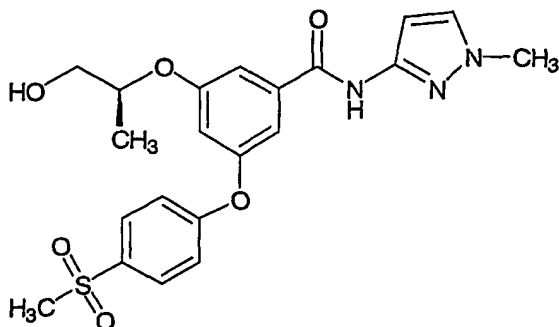
N-(4-シアノーチアゾール-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンシルホニルフェノキシ)ベンズアミドの調製

- 5 製造例100の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンシルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ-4-シアノーチアゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。
- 10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.48 (br s, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.75-3.85 (m, 2H), 4.59-4.62 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.15 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.22 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 10.52 (br s, 1H)

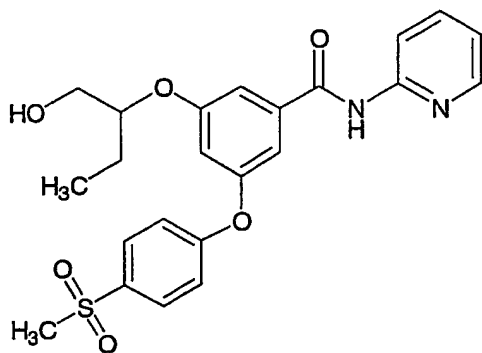
15 ESI-MS (m/e): 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 472 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例101



5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エトキシ) - 3 - (4 - メタンスルホニル
フェノキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド
の調製

- 5 製造例 101 の化合物は、製造例 89 で得られた 3 - (4 - メタンスルホニル
フェノキシ) - 5 - メトキシメトキシ - 安息香酸メチルエステル、(2R) -
1 - (tert - ブチルジメチルシロキシ) - 2 - ヒドロキシプロパン及び 3 - アミノ
- 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを用いて、製造例 89 と同様の方法、これに準
じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色結晶として得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.08 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.57 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.30 (m, 2H), 7.93 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.45 (br, 1H)
- 15 ESI-MS (m/e) : 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 製造例 102



- 20 5 - (1 - ヒドロキシメチル - プロポキシ) - 3 - (4 - メタンスルホニルフェ
ノキシ) - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミドの調製

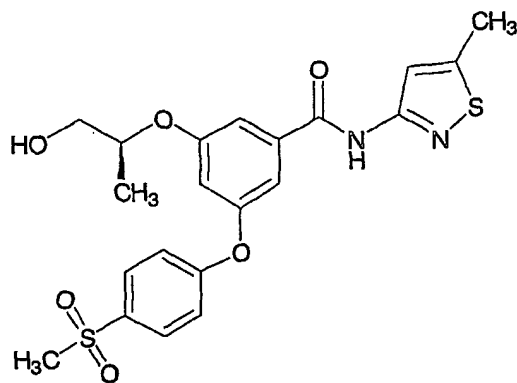
製造例 102 の化合物は、製造例 89 で得られた 3 - (4 - メタンスルホニル
フェノキシ) - 5 - メトキシメトキシ - 安息香酸メチルエステル、(2R) -
1 - (tert - ブチルジメチルシロキシ) - 2 - ヒドロキシプロパンの代わり

に用いた (2R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシロキシ) - 2 - ヒドロキシブタン及び 2 - アミノピリジンを用いて、製造例 89 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (t, 3H, $J=7.7\text{ Hz}$), 1.76 (qd, 2H, $J=7.7, 6.2\text{ Hz}$), 2.10 (brs, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.78-3.88 (m, 2H), 4.38-4.44 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H, $J=4.0, 8.4\text{ Hz}$), 7.15 (d, 2H, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.17 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H, $J=8.4, 8.4\text{ Hz}$), 7.93 (d, 2H, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.29 (d, 1H, $J=4.0\text{ Hz}$), 8.34 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.62 (brs, 1H)
- 10 ESI-MS (m/e) : 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 103

15



5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エトキシ) - 3 - (4 - メタンサルホニルフェノキシ) - N - (5 - メチル - イソチアゾール - 3 - イル) ベンズアミドの

20 調製

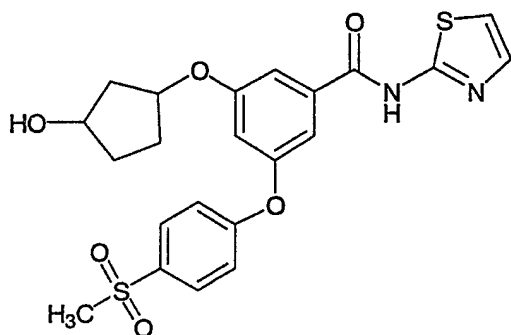
製造例 103 の化合物は、製造例 89 で得られた 3 - (4 - メタンサルホニルフェノキシ) - 5 - メトキシメトキシ - 安息香酸メチルエステル、(2R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシロキシ) - 2 - ヒドロキシブタン及び 3 - アミノ

－５－メチル－イソチアゾールを用いて、製造例８９と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.58 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.13 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.15 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 9.12 (br, 1H)

ESI-MS (m/e) : 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 製造例１０４



５－（３－ヒドロキシ－シクロペンチルオキシ）－３－（４－メタンスルホニルフェノキシ）－Ｎ－（チアゾール－２－イル）ベンズアミドの調製

15 製造例１０４の化合物は、製造例８９で得られた３－（４－メタンスルホニルフェノキシ）－５－メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、（２Ｒ）－１－（ｔ－ブチルジメチルシロキシ）－２－ヒドロキシプロパンの代わりに３－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシロキシ）シクロペンタノール及び２－アミノチアゾールを用いて、製造例８９と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと
20 常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

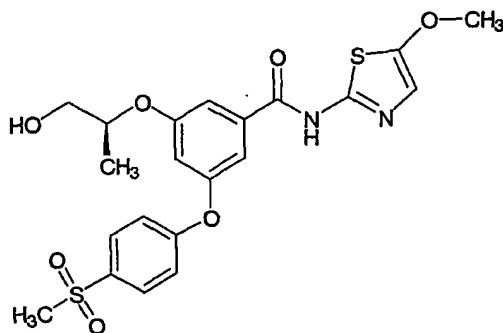
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.92 (m, 6H), 3.08 (s, 3H), 4.39 (s, 1H), 4.82-4.84 (s, 1H), 6.82 (t, 1H, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.00 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.13 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.16 (d, 1H, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.23 (d,

1 H, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 7.34 (d, 1H, $J = 1.9 \text{ Hz}$), 7.92 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 475 $[M+H]^+$

製造例 105

5



5-(2-ヒドロキシー-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(5-メトキシ-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調

10 製

製造例 105 の化合物は、製造例 89 で得られた 3-(4-メタンスルホニル
-フェノキシ)-5-メトキシメトキシ-安息香酸メチルエステル、(2R)-
1-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 2-アミノ
-5-メトキシ-チアゾールを用いて、製造例 89 と同様の方法、これに準じた

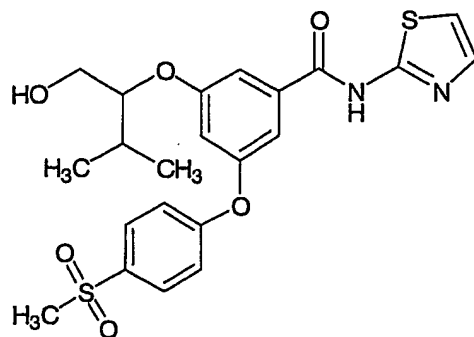
15 方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (d, 3H, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 3.0
7 (s, 3H), 3.75 (d, 2H, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 3.87 (s, 3H),
4.57 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.1
2 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.17 (m, 1H), 7.31 (m, 1H),

20 7.90 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 11.5 (br, 1H)

ESI-MS (m/e) : 479 $[M+H]^+$

製造例 106



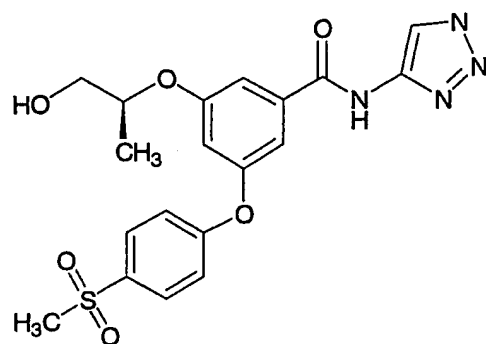
5 - (1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロポキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N - (チアゾール-2-イル) ベンズアミドの調製

- 5 製造例106の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5-メトキシメトキシ-安息香酸メチルエステル、(2R) - 1-(tert-ブチルジメチルシロキシ) - 2-ヒドロキシプロパンの代わりに1-(tert-ブチルジメチルシロキシ) - 3-メチル-ブタン-2-オール及び2-アミノ-チアゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法
- 10 又はこれらと常法とを組み合わせることにより _____ として白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, $J=3.7\text{ Hz}$), 7.11 (d, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.18 (m, 1H), 7.23 (d, 1H, $J=3.7\text{ Hz}$), 7.39 (m, 1H), 7.91 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 12.0 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例107



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イル) ベンズア

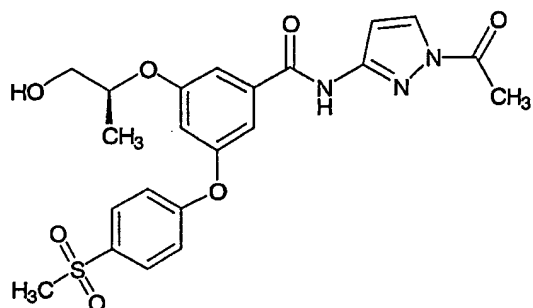
5 ミドの調製

製造例 107 の化合物は、製造例 89 で得られた 3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-
1-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 4-アミノ
-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用いて、製造例 89 と同様の方法、これ
10 に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスと
して得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.
11 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.67-3.68 (m, 2H),
4.56-4.60 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.21 (d,
15 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.25 (s, 1H), 7.43 (s, 1H),
7.94 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.08 (brs, 1H)

ESI-MS (m/e): 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 431 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例 108



N-(1-アセチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンシルホニルフェノキシ)ベンズアミ

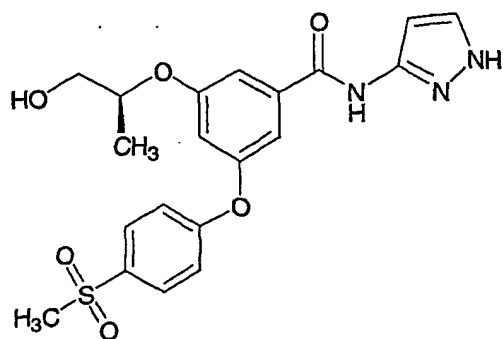
5 ドの調製

製造例108の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンシルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-アセチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに
10 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.65 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 7.98 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.22 (d, 1H, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.46 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例109



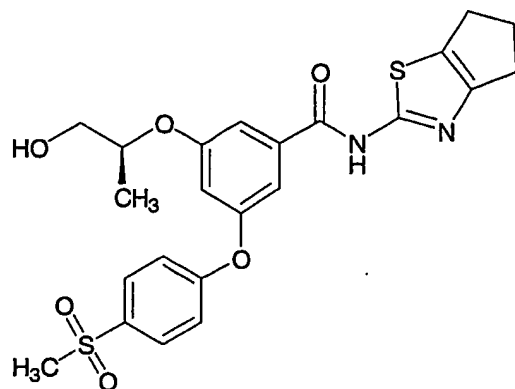
5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニル
フェノキシ) - N - (ピラゾール-3-イル) ベンズアミドの調製

- 5 製造例109の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ) - 5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R) -
1-(*t*-ブチルジメチルシロキシ) - 2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ
ピラゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれら
と常法とを組み合わせることにより _____ として白色アモルファスとして得
10 られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.26 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.0
5 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.75 (m,
2H), 7.06 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.14 (m, 1H), 7.
32 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.85 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$)
15 z), 9.72 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例110



N-(5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタチアゾール-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンシルホニルフェノキシ)

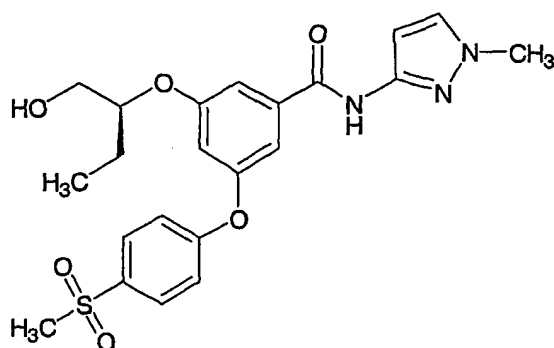
5 シ) ペンズアミドの調製

製造例110の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンシルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタチアゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.44 (tt, 2H, $J=7.0, 7.0\text{ Hz}$), 2.61 (t, 2H, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.90 (t, 2H, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.08 (s, 3H), 3.70-3.76 (m, 2H), 4.51-4.55 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.12 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.90 (d, 2H, $J=9.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 487 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例111



5-(1-(ヒドロキシメチル)プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェ
ノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調

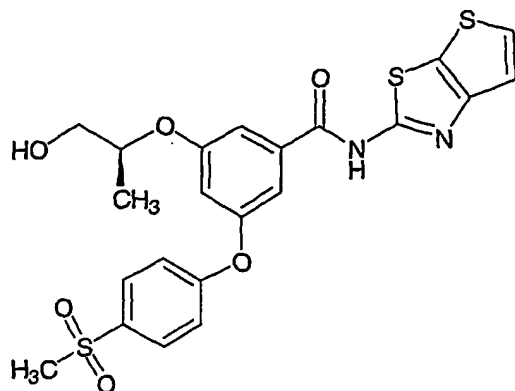
5 製

製剤例111の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニル
-フェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-
1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパンの代わり
に(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-ブタン-2-オール
10 及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例89と同様の
方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモ
ルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (t, 3H, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.6
9 (quintet, 1H, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.75 (t, 1H, $J=6.$
15 2Hz), 3.06 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.70-3.80
(m, 2H), 4.33 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 7.09 (d,
2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.11 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.
99 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.03 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 製造例112



5-(2-ヒドロキシ-1-メチルーエトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(チエノ[3,2-d]チアゾール-2-イル)ベンズアミ

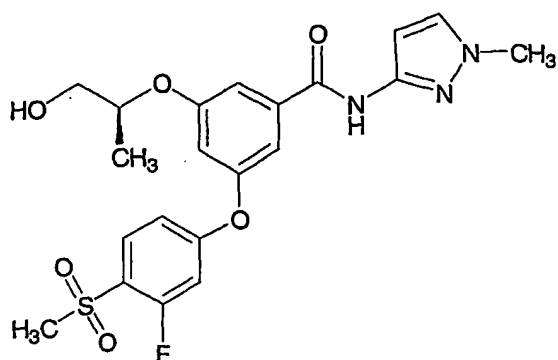
5 ドの調製

製造例112の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニル
フェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-
1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ
チエノ[3,2-d]チアゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに
10 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとし
て得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.
05 (brs, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.76-3.78 (m,
2H), 4.55-4.57 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.
11 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.11 (s, 1H), 7.19 (s,
1H), 7.36 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.92 (d,
2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 10.42 (brs, 1H)

ESI-MS (m/e): 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 503 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例113



3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)

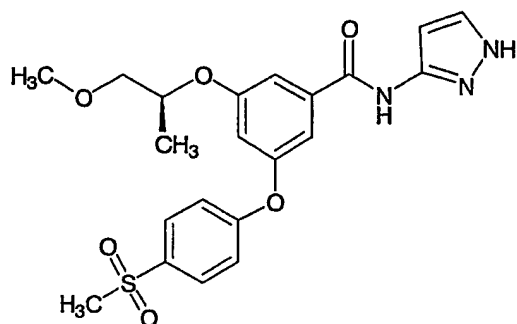
5 ベンズアミドの調製

製造例 113 の化合物は、製造例 42 と同様の方法により得られた 3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色結晶として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.20 (t, 1H, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.23 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.57 (sextet, 1H, $J=4.5\text{ Hz}$), 6.79-6.93 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.92 (t, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.57 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 114

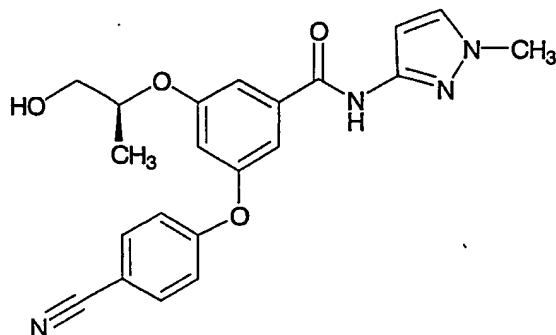


3-(4-メタンサルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

- 5 製造例114の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンサルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-メトキシ-2-プロパノール及び3-アミノピラゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.05 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.80 (t, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.85 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.09 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.16 (t, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.39 (t, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.47 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.87 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.80 (b r, 1H)
- 15

ESI-MS (m/e): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例115



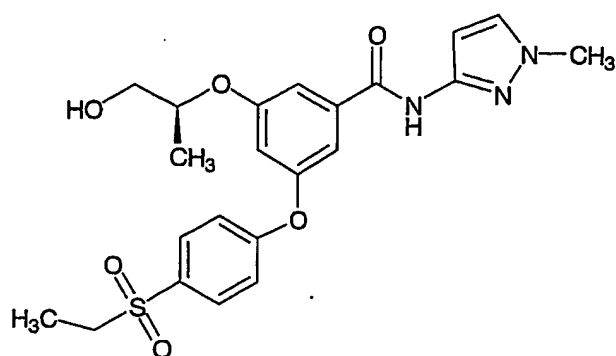
3-(4-シアノフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

製造例115の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル及びp-シアノフェニルホウ酸を用いて、製造例1と同様の方法で得られた3-(4-シアノフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.31 (br s, 1H), 3.76-3.79 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.54 (qt, 1H, $J=6.2\text{ Hz}$, 4.0 Hz), 6.77 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.78 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.09 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.63 (d, 2H, 8.8 Hz), 8.64 (br s, 1H)

ESI-MS (m/e): 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例116



3-(4-エチルスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル
-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド

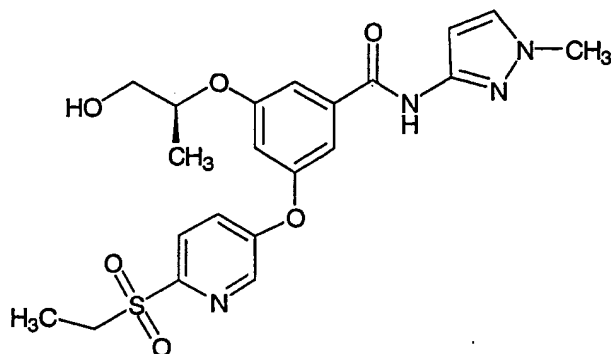
5 の調製

製造例 116 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル及びp-エチルチオフェニルホウ酸を用いて、製造例 1 と同様の方法で得られた 3-(4-エチルチオフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステルのメトキシメチル基を脱保護して得られた 3-(4-エチルチオフェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.33 (t, 3H, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.05 (brs, 1H), 3.14 (q, 2H, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.75-3.79 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.56 (qt, 1H, $J=6.2, 3.7\text{ Hz}$), 6.78 (s, 1H), 6.81 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.11 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.28 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.28 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.41 (brs, 1H)

ESI-MS (m/e): 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 458 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例 117



5 3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキ
シー-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)
ベンズアミドの調製

5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル100mg
(0.47mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(1.0ml)に5-
10 ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン178mg(0.71mmol)及び
炭酸セシウム232mg(0.71mmol)を加えた後、窒素雰囲気下、10
0度で2.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルエステル及び塩化アンモニウム
水溶液を添加し、水層を酢酸エチルエステルで抽出後、有機層を飽和食塩水溶液
で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ
15 トグラフィー(ヘキサン：酢酸エチルエステル=1：1)により精製し、3-(6-
エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-メトキシメトキシ安息
香酸メチルエステル165mg(収率：91%)を無色油状物として得た。

得られたエステル体11.8g(30.9mmol)の塩化メチレン溶液(5
0.0ml)に、トリフルオロ酢酸30.0mlを加え、反応液を室温で5時間
攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
20 フィー(ヘキサン：酢酸エチルエステル=2：1)により精製し、3-(6-エ
タンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチル
エステル8.86g(収率：85%)を無色油状物として得た。

得られたフェノール体1.00g(2.97mmol)のテトラヒドロフラン
溶液(30.0ml)に(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-

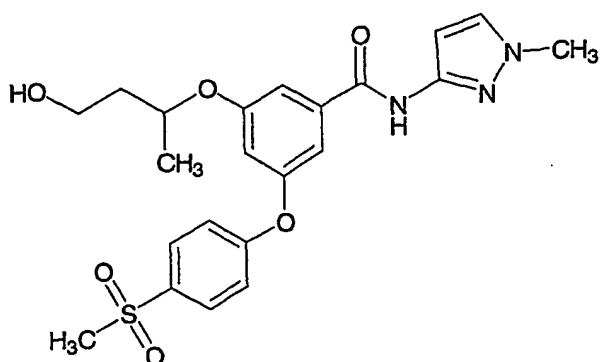
ヒドロキシプロパン1, 02 g (5.34 mmol) 及びトリフェニルホスフィン1.40 g (5.34 mmol) 加えた後、ジエチルアゾジカルボキシレートの40%トルエン溶液2.42 ml (5.34 mmol) を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム
5 クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル=3：2）により精製し、
3-((1S)-2-(tert-butyl dimethylsiloxy)-1-methoxy-5-(6-ethanesulfonylpyridin-3-yl)oxy)-methyl ester 1.31 g (収率：87%) を無色油状物として得た。

製造例117の化合物は、得られた3-((1S)-2-(tert-butyl dimethylsiloxy)-1-methoxy-5-(6-ethanesulfonylpyridin-3-yl)oxy)-methyl ester
10 ルシロキシ)-1-methoxy-5-(6-ethanesulfonylpyridin-3-yl)oxy)-methyl ester及び3-amino-1-methylpiperazoleを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.33 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.40 (q, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.75-3.77 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.54-4.59 (m, 1H, $J=6.2, -\text{Hz}$), 6.76 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.81 (dd, 1H, $J=2.2, 2.2\text{ Hz}$), 7.14 (dd, 1H, $J=2.2, 1.7\text{ Hz}$), 7.28 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$),
20 7.32 (d, 1H, $J=2.2, 1.7\text{ Hz}$), 7.43 (dd, 1H, $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$), 8.05 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.45 (brs, 1H), 8.47 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 459 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例118



5-(3-(4-メチル-1-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミ

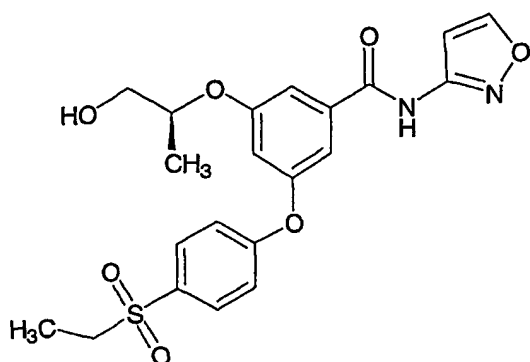
5 ドの調製

製造例118の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-ブタン-2-オール及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.37 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.88-1.93 (2H, m), 1.96-2.09 (1H, m), 3.08 (3H, s), 3.78-3.87 (2H, m), 3.81 (3H, s), 6.78 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.81 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.11-7.18 (3H, m), 7.29 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.35 (1H, br), 7.92 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.51 (1H, br)

ESI-MS (m/e): 460. [M+H]⁺

製造例119



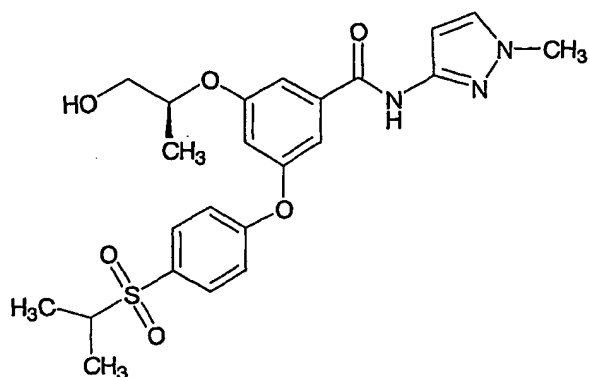
3-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル
-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

- 5 製造例 119 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル及びp-エチルチオフェニルホウ酸を用いて、製造例 1 と同様の方法で得られた 3-(4-エチルチオフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステルのメトキシメチル基を脱保護して得られた 3-(4-エチルチオフェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-
- 10 1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノイソキサゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.32 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.13 (q, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.76-3.79 (m, 2H), 4.56-4.62 (m, 1H), 6.87 (t, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.14 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.16 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.26 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.31 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.34 (s, 1H),

20 ESI-MS (m/e): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 120



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-イソプロピルスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズ

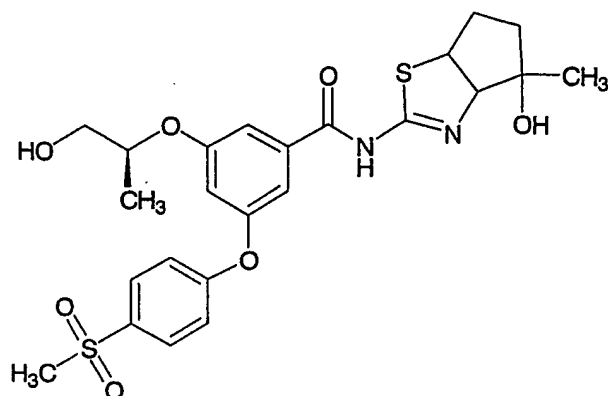
5 アミドの調製

製造例120の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル及びp-イソプロピルチオフェニルホウ酸を用いて、製造例1と同様の方法で得られた3-(4-イソプロピルチオフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステルのメトキシメチル基を脱保護して得られた3-(4-イソプロピルチオフェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.32 (d, 6H, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.20 (septet, 1H, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.76-3.77 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.55 (qt, 1H, $J=6.2, 4.0\text{ Hz}$), 6.79 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.80 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.13 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.29 (s, 1H), 7.83 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.61 (brs, 1H)

ESI-MS (m/e): 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 472 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例121



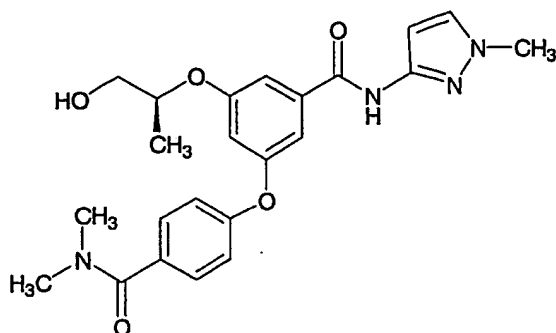
5 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(4-ヒドロキシ-4-メチル-4,5,6,6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタチアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)ベンズアミドの調製

製造例121の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノ-4-ヒドロキシ-4-メチル-4,5,6,6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタチアゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27-1.33 (3H, m), 1.60 (3H, s), 2.56 (2H, m), 2.75-3.07 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.74-3.82 (2H, m), 4.53-4.65 (1H, m), 6.75-6.83 (1H, m), 7.11-7.20 (3H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.93 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例122



3-(4-(ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-
メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズ

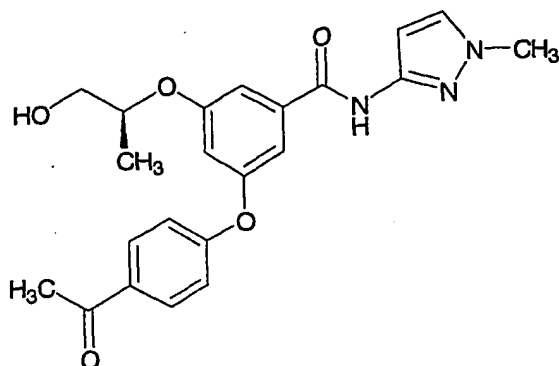
5 アミドの調製

- 製造例 122 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチルエステル及び p-ホルミルフェニルホウ酸を用いて、製造例 1 と同様の方法で得られた 3-(4-ホルミル-フェノキシ)-5-メトキシ安息香酸メチルエステルのホルミル基をカルボキシル基に変換後、ジメチルアミンとの
- 10 縮合反応により得られた 3-(4-(ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-5-メトキシ安息香酸メチルエステルのメトキシメチル基を脱保護して得られた 3-(4-(ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製
- 15 造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.11 (br s, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.54-4.58 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.06 (d, 2H, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.10 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.49 (br s, 1H)

ESI-MS (m/e): 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 437 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例 1 2 3



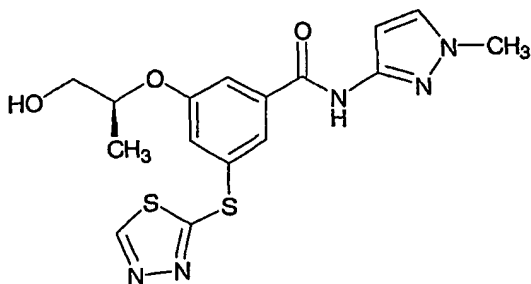
5 3-(4-アセチルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

- 製造例 1 2 3 の化合物は、製造例 1 2 2 と同様の方法により得られた 3-(4-ホルミルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステルのホルミル基をメチルマグネシウムブロミドと反応させ、引き続き酸化反応により
- 10 得られた 3-(4-アセチルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステルのメトキシメチル基を脱保護して得られた 3-(4-アセチルフェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び 3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又
- 15 はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.59 (s, 3H), 3.75-3.76 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.52-4.56 (m, 1H, $J=6.2, -\text{Hz}$), 6.78 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$, dd, 1H, $J=2.2, 1.8\text{ Hz}$), 7.04 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.07 (dd, 1H, $J=1.8, 1.8\text{ Hz}$), 7.25 (dd, 1H, $J=2.2, 1.8\text{ Hz}$), 7.26 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.95 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.52 (br s, 1H)

ESI-MS (m/e): 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 408 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例 124



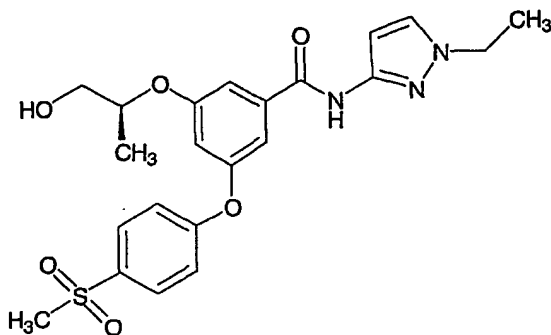
5 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルスルファニル)ベンズアミドの調製

製造例124の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード安息香酸メチルエステル、1-tert-ジメチルシロキシ-2-ヒドロキシプロパン、2-メルカプト-
 10 ト-[1,3,4]チアジアゾール及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて製造例74又は82と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることによりとして無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.74-3.79 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.54-4.63 (1
 15 H, m), 6.78 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.39 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.69 (1H, m), 8.55 (1H, br), 9.05 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 125



N-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)ベンズアミドの調

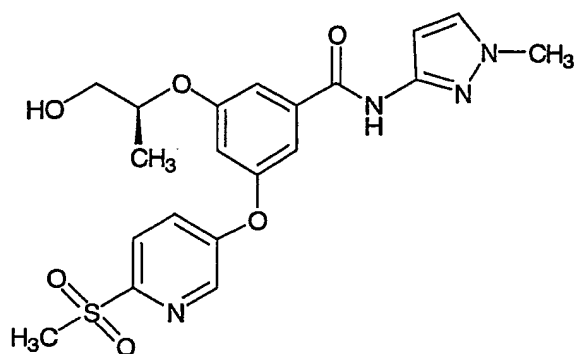
5 製

製造例125の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-エチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.43 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.07 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 4.05 (q, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.56 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.12 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.14 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.92 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.70 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例126



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニル
ピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)

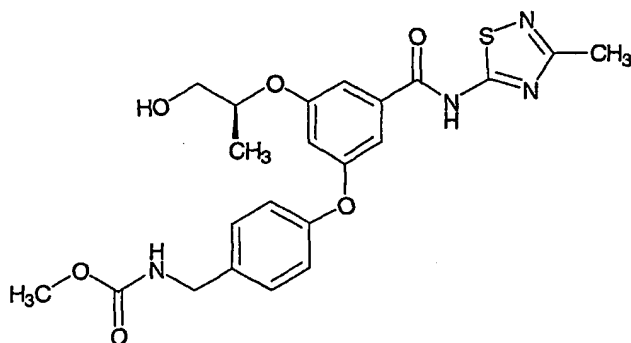
5 ベンズアミドの調製

製造例126の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メ
チルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、(2R)-1-(
-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メ
チル-1H-ピラゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方
10 法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られ
た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.2
2 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.55 (m,
1H), 6.75 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.11 (m, 1H),
15 7.26 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H, $J=2.9$,
8.5 Hz), 8.03 (d, 1H, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.44 (d, 1
H, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.65 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 製造例127



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メトキシカルボニルアミノメチル-フェノキシ)-N-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ベンズアミドの調製

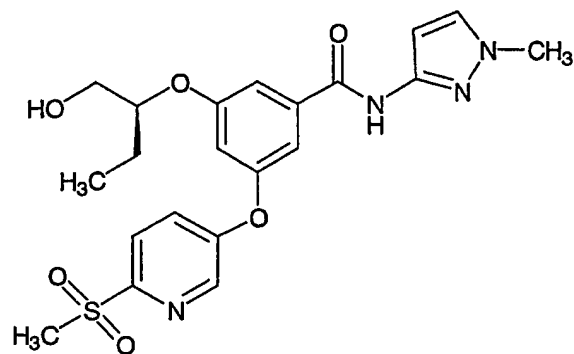
- 製造例 127 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ安息香酸メチルエステルの代わりに5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステルを用いて製造例 59 と同様の方法により得られた3-(4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ)-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエ
- 10 テルのメトキシメチル基を脱保護して得られた3-(4-メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾールを用いて、製造例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより
- 15 として無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.45 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.73-3.78 (m, 2H), 4.35 (d, 2H, $J=6.2\text{ Hz}$), 4.50-4.57 (m, 1H, $J=6.2\text{ Hz}$, -), 5.08 (brs, 1H), 6.76 (s, 1H),

20 6.97 (d, 2H, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.01 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.8 (brs, 1H)

ESI-MS (m/e): 495 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 471 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例 128



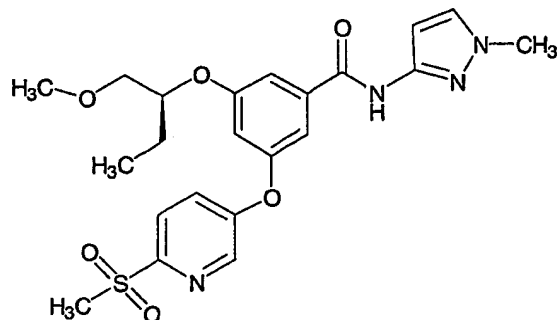
5 5-(1-(1-(tert-butyl)dimethylsilyloxy)-2-hydroxybutyl)-3-(6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl)oxy-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamideの調製

製造例 128 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンサルホニルピリジン、(2S)-1-(tert-butyl)dimethylsilyloxy-2-hydroxybutane及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて製造例 117 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.99 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.70-1.77 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.79-3.82 (m, 5H), 4.36-4.40 (m, 1H), 6.78 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.85 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.13 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.34 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.46 (dd, 1H, J=2.6, 8.9 Hz), 8.08 (d, 1H, J=8.9 Hz), 8.48 (d, 1H, J=2.6 Hz)

ESI-MS (m/e): 461 [M+H]⁺

製造例 129



3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メトキシ
メチルプロポキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベン

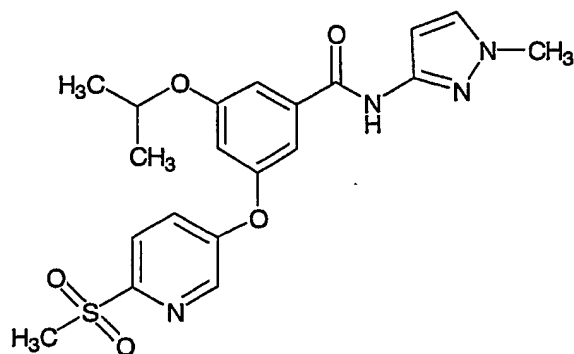
5 ズアミドの調製

製造例 129 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、(2S)-1-メトキシ-2-ヒドロキシブタン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて製造例 117 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組

10 み合わせることで無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.74-1.79 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.56-3.57 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.37-4.40 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.87 (t, 1H, $J=1.2\text{ Hz}$),
15 7.14 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.34 (d, 1H, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.45 (dd, 1H, $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$), 8.06 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.48 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$

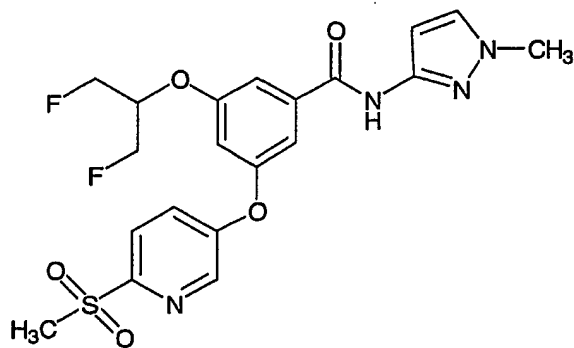
製造例 130



5-イソプロポキシ-3-(6-メタンサルホニルピリジン-3-イルオキシ)-
-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

- 5 製造例130の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンサルホニルピリジン、2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (d, 6H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.22 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.75 (septe, 1H, $J=6.2\text{ Hz}$), 6.74 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H, $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$), 8.03 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.44 (d, 1
- 15 H, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.64 (br, 1H)
- ESI-MS (m/e): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例131



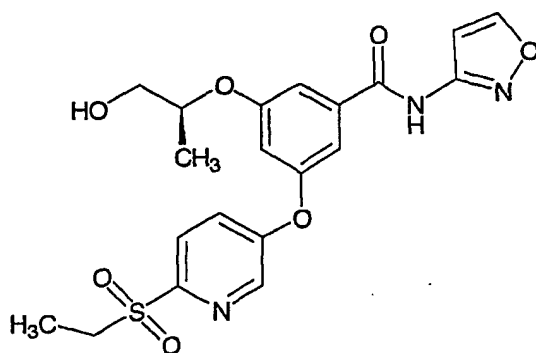
5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

- 5 製造例131の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色アモルファスとして得られた。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.23 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.55-4.61 (m, 2H), 4.61-4.80 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H, $J=2.4, 8.4\text{ Hz}$), 8.04 (d, 1H), 8.44 (d, 1H, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.8
- 15 4 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例132



20

3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

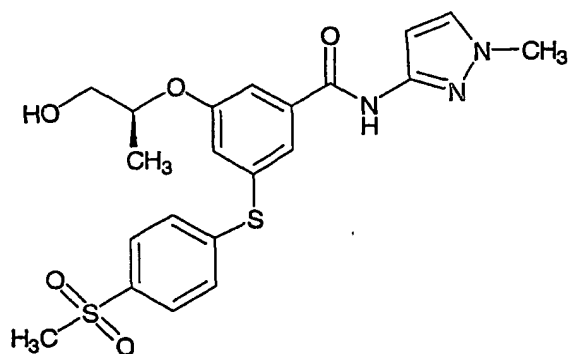
製造例132の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メ

チルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノイソキサゾールを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.32 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.22 (brs, 1H), 3.40 (q, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.75-3.77 (m, 2H), 4.56-4.61 (m, 1H, $J=6.2, -\text{Hz}$), 6.86 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.17 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.26 (d, 1H, 0.7 Hz), 7.40 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.43 (dd, 1H, $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$), 8.04 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.26 (d, 1H, $J=0.7\text{ Hz}$), 8.46 (d, 1H, $J=2.9\text{ Hz}$), 9.83 (brs, 1H)

ESI-MS (m/e): 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 446 $[\text{M}-\text{H}]^-$

15 製造例133



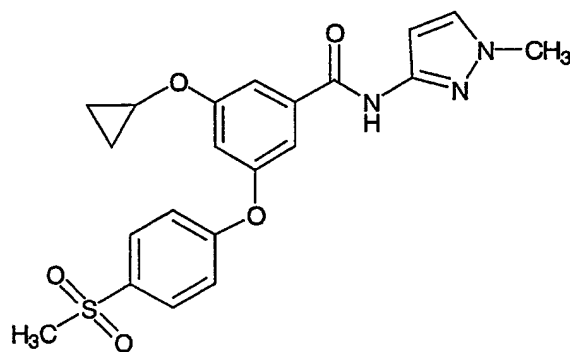
- 20 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェニルスルファニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

製造例133の化合物は、3-ヒドロキシ-5-ヨード安息香酸メチルエステル、(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン、4-メタンスルホニルベンゼンチオール及び3-アミノ-1-メチル-

1H-ピラゾールを用いて製造例74又は82と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.05 (3H, s), 3.74–3.79 (2H, m), 3.81 (3H, s),
 5 4.52–4.63 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.21 (1H, m), 7.30 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.47–7.50 (1H, m), 7.51–7.54 (1H, m), 7.82 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.53 (1H, br)
 ESI-MS (m/e): 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 製造例134



15 5-シクロプロピルオキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

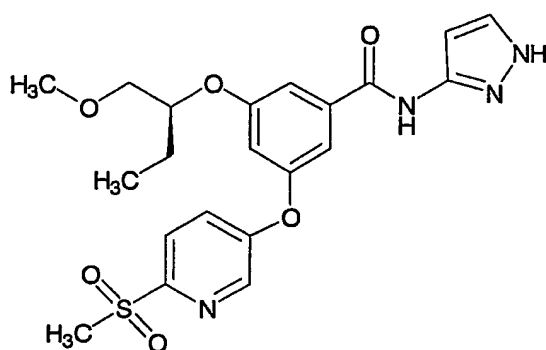
製造例134の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、テトラピニルすず及び酢酸銅を反応させて得られた5-メトキシメトキシ-3-ビニルオキシ安息香酸メチルエステルを、引き続きジエチル亜鉛及びジヨードメタンと反応させて得られた3-シクロプロピルオキシ-5-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、p-メチルチオフェニルホウ酸及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70–0.85 (m, 4H), 3.08 (s,

3H), 3.78 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.78 (m, 1H),
6.91 (m, 1H), 7.10–7.14 (m, 3H), 7.27 (m, 1H),
7.41 (m, 1H), 7.90 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.52 (b
r, 1H)

5 ESI-MS (m/e): 428 $[M+H]^+$

製造例 135



10 3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メトキシ
メチル-プロポキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

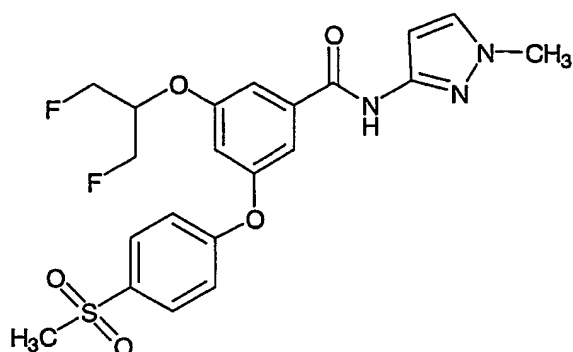
製造例 135 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メ
チルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、(2R)-1-メ
トキシ-2-ヒドロキシブタン及び3-アミノ-ピラゾールを用いて製造例 11

15 7と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることによ
り無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.
69–1.78 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.38 (s, 3H),
3.58–3.59 (m, 2H), 4.37–4.43 (m, 1H), 6.84
20 –6.85 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.41–7.49 (m, 3
H), 8.04 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.45 (d, 1H, $J=2.$
6Hz), 9.92 (br s, 1H)

ESI-MS (m/e): 461 $[M+H]^+$

製造例 136

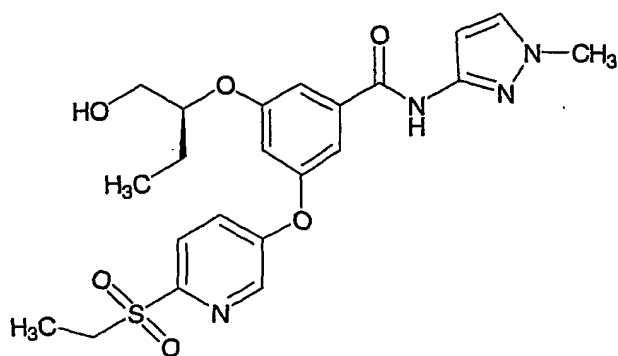


5 5-(2-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(4-メタンシル
ホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズ
アミドの調製

製造例136の化合物は、製造例89で得られた3-(4-メタンシルホニル
 ーフェノキシ)-5-メトキシメトキシ-安息香酸メチルエステル、1, 3-ジ
 フルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを
 10 用いて、製造例89と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み
 合わせるにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.09 (s, 3H), 3.77 (s, 3H),
 4.59-4.76 (m, 5H), 6.78 (s, 1H), 6.89 (t, 1H,
 $J=2.0\text{ Hz}$), 7.13 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.18 (s, 1
 15 H), 7.29 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.33 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.93 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.76 (br s, 1H)
 ESI-MS (m/e): 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例137



3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベン

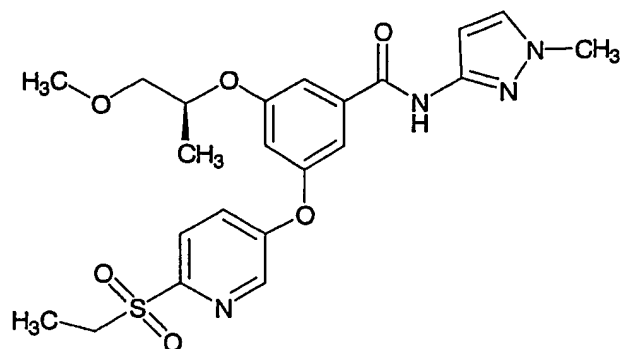
5 ジアミドの調製

製造例137の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシブタン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.32 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.67-1.84 (m, 2H), 3.40 (q, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.74-3.84 (m, 5H), 4.33-4.40 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$), 8.05 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.47 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 製造例138



5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-3-(2-メトキシ-1-メチルーエトキシ)-N-(1-メチルー1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

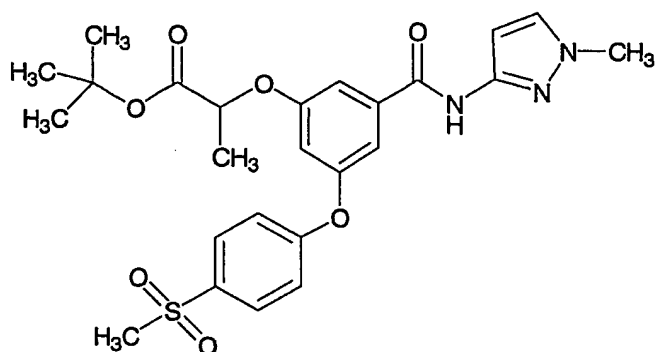
5 ンズアミドの調製

製造例138の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、(2R)-2-ヒドロキシ-1-メトキシプロパン及び3-アミノ-1-メチルー1H-ピラゾールを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを

10 組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.34 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.34 (d, 3H, $J=4.0\text{ Hz}$), 3.40 (s, 3H), 3.41 (q, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.49-3.60 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.60 (qt, 1H, $J=4.0, 6.2\text{ Hz}$), 6.78 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.14 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.31 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H, $J=8.4, 2.6\text{ Hz}$), 8.05 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.48 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.49 (brs, 1H)
ESI-MS (m/e) : 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 473 $[\text{M}-\text{H}]^-$

20 製造例139



2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-フェノキシ]プロピオン酸-tert-ブ

5 チルエステルの調製

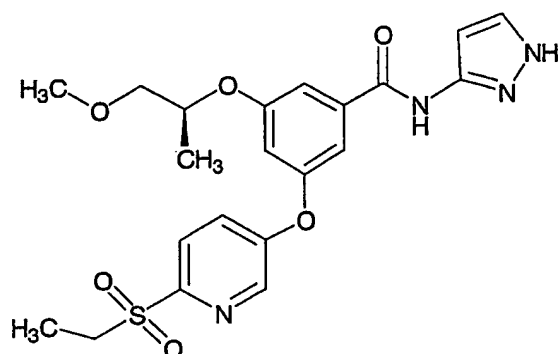
製造例139の化合物は、製造例1で得られた5-ヒドロキシ-3-(4-メチルチオフェノキシ)安息香酸メチルエステル、2-ブロモプロピオン酸tertブチルエステル及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること

10 により無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.60 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.69 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 6.77 (1H, br), 7.10-7.16 (3H, m), 7.24 (1H, br), 7.29 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.38 (1H, br)

ESI-MS (m/e): 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例140



3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)-ベンズアミドの調

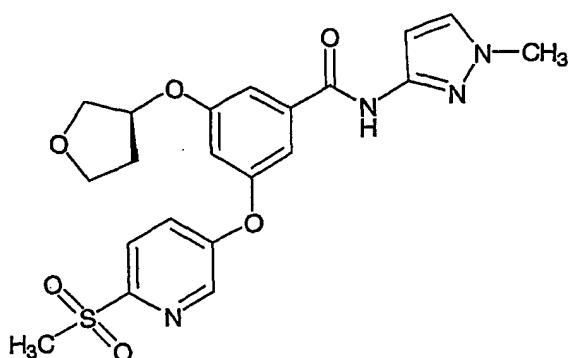
5 製

製造例140の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、(2R)-2-ヒドロキシ-1-メトキシプロパン及び3-アミノ-ピラゾールを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.34 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.40 (q, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.41 (s, 3H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.60-4.65 (m, 1H, $J=6.2\text{ Hz}$, $-H\text{z}$), 6.83 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.86 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.42 (dd, 1H, $J=8.8$, 2.6 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.47 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$), 9.47 (brs, 1H)

ESI-MS (m/e): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 459 $[\text{M}-\text{H}]^-$

20 製造例141



3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンズ

5 アミドの調製

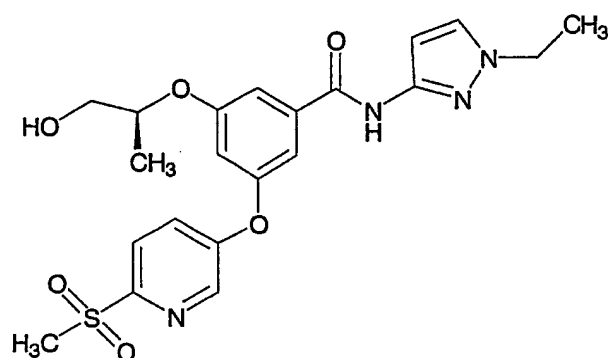
製造例141の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、(S)-(+)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と

10 を組み合わせることで無色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15-2.26 (m, 1H), 2.26-2.30 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.88-4.03 (m, 4H), 4.97 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 7.11 (t, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.24 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$) 7.28 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.44 (dd, 1H, $J=2.9, 8.4\text{ Hz}$), 8.05 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.44 (br, 1H), 8.45 (d, 1H, $J=2.9\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例142



N-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)

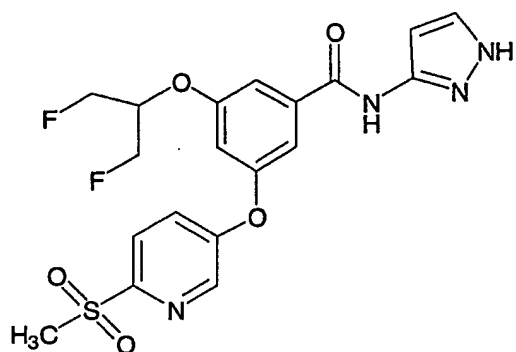
5 ベンズアミドの調製

製造例 1 4 2 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-エチル-1H-ピラゾールを用いて製造例 1 1 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.47 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.98 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 4.07 (q, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.58 (m, 1H), 6.77 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$), 6.82 (t, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.13 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H, $J=2.6, 8.4\text{ Hz}$), 8.06 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.34 (br, 1H), 8.47 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 製造例 1 4 3



5-(2-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミ

5 ドの調製

製造例 1 4 3 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、1, 3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-ピラゾールを用いて、製造例 1 1 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白

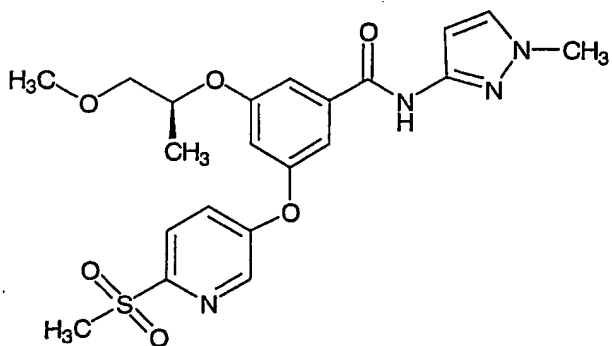
10 色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3. 2 3 (s, 3H), 4. 5 5-4. 7 0 (m, 2H), 4. 7 0-4. 9 0 (m, 3H), 6. 7 9 (m, 1H), 6. 9 1 (m, 1H), 7. 2 8 (m, 1H), 7. 4 2-7. 5 1 (m, 3H), 8. 0 4 (d, 1H, $J=8.9\text{ Hz}$), 8. 4 4 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$), 9. 6 0 (b

15 r, 1H)

ESI-MS (m/e) : 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 1 4 4



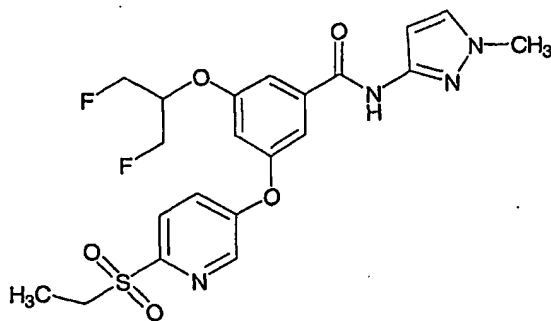
3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

- 5 製造例144の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンスルホニルピリジン、(2R)-2-ヒドロキシ-1-メトキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、無色油状物として得られた。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.23 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.59 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H, $J=2.6, 8.6\text{ Hz}$), 8.05 (d, 1H, $J=8.6$
- 15 Hz), 8.47 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.66 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例145



20

3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

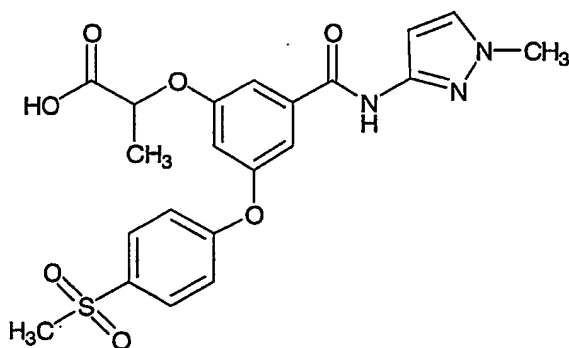
製造例145の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メ

チルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、無色アモルファスとして得られた。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (t, 3H, $J=7.42\text{ Hz}$), 3.41 (q, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.80 (s, 3H), 4.61-4.65 (m, 2H), 4.73-4.78 (m, 3H), 6.78 (dd, 1H, $J=2.0, 1.8\text{ Hz}$), 6.91 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.23 (dd, 1H, $J=1.8, 1.6\text{ Hz}$), 7.30 (d, 1H, $J=2.3$
- 10 Hz), 7.38 (dd, 1H, $J=2.0, 1.6\text{ Hz}$), 7.16 (dd, 1H, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 8.08 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.50 (d, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.63 (br s, 1H)
- ESI-MS (m/e): 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 479 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

製造例146

15



2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-フェノキシ]プロピオン酸の調製

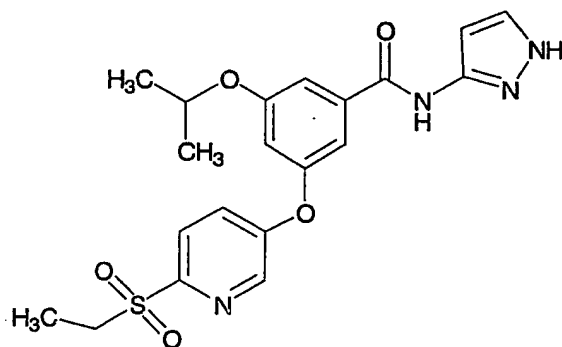
- 20 製造例146の化合物は、製造例139で得られた2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-フェノキシ]プロピオン酸-tert-ブチルエステルの有するtert-ブチルエステルをカルボキシル基に変換することによって白色固体として得られた。エステルをカルボキシル基に変換する方法は、コンプリヘンシブ オ

ーガニック トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) Richard Lら著、VCH Publishers社、1988年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行った。

5 ^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.60 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.11 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.54–6.58 (1H, br), 6.84 (1H, br), 7.16–7.28 (3H, m), 7.34 (1H, br), 7.49 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.95 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

10 ESI-MS (m/e): 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 147



3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ

15 -N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

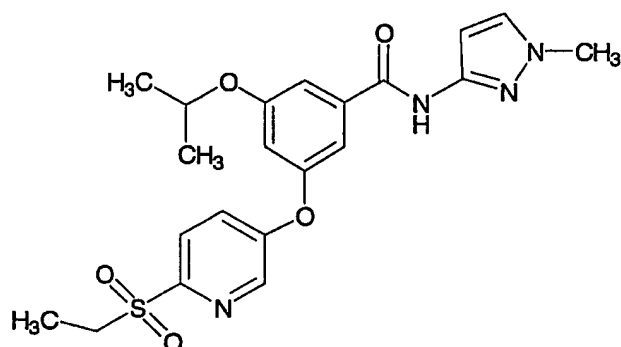
製造例 147 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノピラゾールを用いて製造例 117 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.32 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.37 (d, 6H, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.39 (q, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.60 (septet, 1H, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.76 (dd, 1H, $J=2.2, 2.2\text{ Hz}$), 6.84 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.

3.3 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, $J=8.8, 2.6$ Hz), 7.51 (dd, 1H, $J=2.2, 2.6$ Hz), 8.03 (dd, 1H, $J=8.8, 2.6$ Hz), 8.46 (dd, 1H, $J=2.6, 2.6$ Hz), 9.03 (brs, 1H)

5 ESI-MS (m/e): 431 $[M+H]^+$, 429 $[M-H]^-$

製造例 148



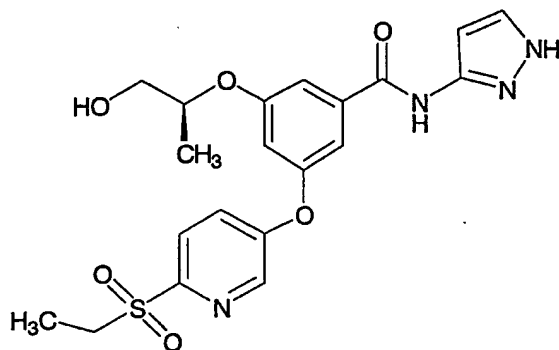
10 3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

製造例 148 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて製造例 117 と
15 同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.34 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.37 (d, 6H, $J=5.9$ Hz), 3.41 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 3.81 (s, 3H), 4.60 (septet, 1H, $J=5.9$ Hz), 6.75-6.78 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 7.42 (dd, 1H, $J=8.8, 2.9$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 8.36 (brs, 1H), 8.48 (d, 1H, $J=2.9$ Hz)

ESI-MS (m/e): 445 $[M+H]^+$, 443 $[M-H]^-$

製造例 149



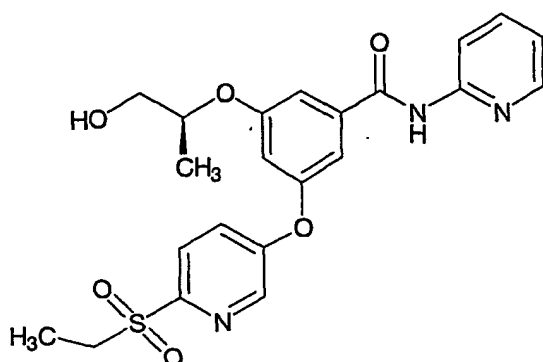
5 3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

製造例 149 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノピラゾールを用いて製造例 117 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと
10 常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3 , (one drop of CD_3OD)) δ : 1.29 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$),
15 3.39 (q, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.70-3.76 (m, 2H), 4.55 (septet, 1H, $J=6.3\text{ Hz}$), 6.77 (s, 1H), 6.79 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.20 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 7.49 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.02 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.44 (d, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$), 9.55 (brs, 1H)
20

ESI-MS (m/e): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 445 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例 150



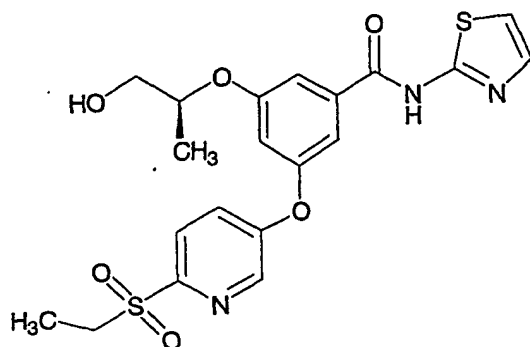
3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミドの調製

- 5 製造例150の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノピリジンを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、無色アモルファスとして得られた。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (d, 3H, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.33 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.41 (q, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.78-3.80 (m, 2H), 4.62 (dq, 1H, $J=4.5, 6.1\text{ Hz}$), 6.84 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H, $J=6.6, 5.1\text{ Hz}$), 7.22 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H, $J=8.2, 2.5\text{ Hz}$), 7.78 (dd, 1H, $J=8.4, 6.6\text{ Hz}$), 8.08 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.30 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.34 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.50 (d, 1H, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.63 (brs, 1H)

ESI-MS (m/e): 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 20 製造例151



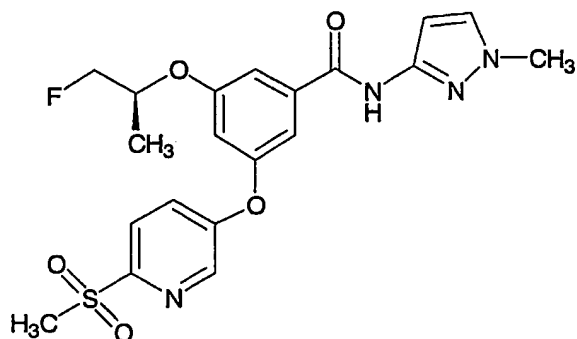
3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

- 5 製造例151の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-エタンスルホニルピリジン、(2R)-1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び2-アミノチアゾールを用いて製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、無色アモルファスとして得られた。

- 10 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.33 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.41 (q, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.76-3.78 (m, 2H), 4.55-4.60 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.26 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.42 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 8.08 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.49 (d, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 462 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例152



5-(2-フルオロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピ
リジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)

5 ペンズアミドの調製

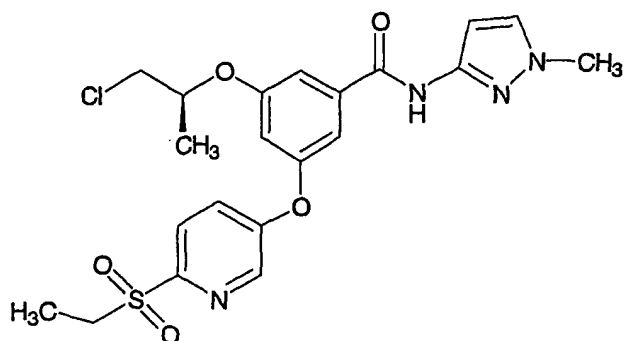
製造例 152 の化合物は、製造例 126 で得られた 5-（2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ）-3-（6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ）-N-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ベンズアミドの水酸基をトリエチルアミン、メタンスルホニルクロリドによりメシレートに変換した後、テトラブチルアンモニウムフロリドと反応させる方法により、無色アモルファスとして得られた。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.35 (dd, 3H, J=1.6, 6.2 Hz),
3.24 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 6.79 (d, 1H, J=2.3 Hz),
6.84 (t, 1H, J=2.3 Hz), 7.16 (t, 1H, J=2.3 Hz),
7.30 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.32 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, J=2.3, 8.6 Hz), 8.06 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.47 (d, 1H, J=2.3 Hz), 8.79 (br, 1H)

ESI-MS (M/E) : 449 [M+H]⁺

20

製造例 153



5 - (2-クロロ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドの調製

5 ンズアミドの調製

製造例 153 の化合物は、製造例 117 で得られた 3 - (6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドの水酸基をトリエチルアミン、メタンスルホニルクロリドによりメシレートに変換した際に無

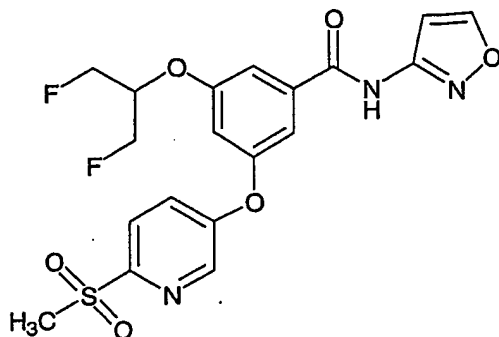
10 色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.45 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.41 (q, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.63 (dd, 1H, $J=5.0, 11.5\text{ Hz}$), 3.69 (dd, 1H, $J=5.0, 11.5\text{ Hz}$), 3.79 (s, 3H), 4.62 (m, 1H), 6.79 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.83 (t, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.18 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H, $J=2.7, 8.6\text{ Hz}$), 8.07 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.49 (d, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.67 (br, 1H)

ESI-MS (M/E) : 479 $[M+H]^+$

20

製造例 154



5-(2-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-(6-メタンシルホニルピリジン-3-イルオキシ)ベンゾア

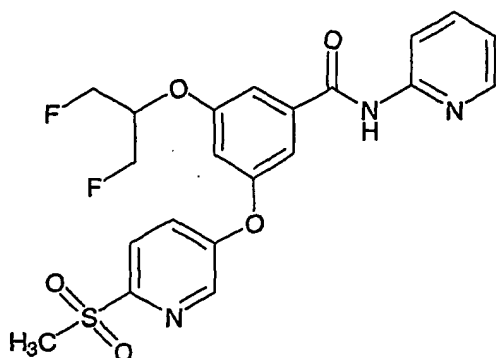
5 ミドの調製

製造例154の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-メタンシルホニルピリジン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノオキサゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.24 (s, 3H), 4.59-4.70 (m, 2H), 4.70-4.90 (m, 3H), 6.96 (t, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.19 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, $J=2.7, 8.5\text{ Hz}$), 8.09 (d, 1H, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.29 (m, 1H), 8.49 (d, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$), 9.60 (br, 1H)

ESI-MS (M/E): 454 $[M+H]^+$

製造例155



5-(2-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンシルホ
ニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミドの

5 調製

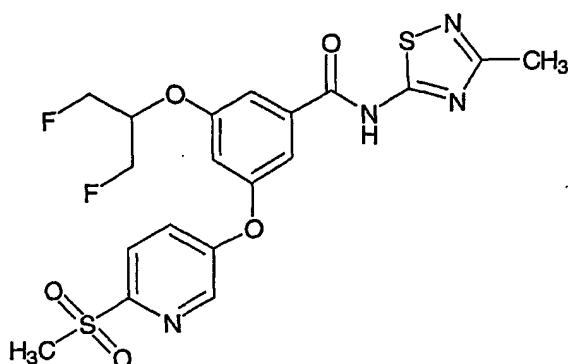
製造例 155 の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メ
チルエステル、5-ブロモ-2-メタンシルホニルピリジン、1,3-ジフルオ
ロ-2-プロパノール及び2-アミノピリジンを用いて、製造例 117 と同様の
方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色ア

10 モルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.24 (s, 3H), 4.60–4.70 (m, 2H), 4.70–4.90 (m, 3H), 6.93 (t, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.10 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, $J=2.1, 8.2\text{ Hz}$), 7.78 (dt, 1H, $J=$),
15 8.09 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.30 (m, 1H), 8.32 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.49 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.59 (b
r, 1H)

ESI-MS (M/E): 464 $[M+H]^+$

20 製造例 156



5-(2-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンシルホ
ニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(3-メチル-[1,2,4]-チアジ

5 アゾール-5-イル)ベンズアミドの調製

製造例156の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メ
チルエステル、5-ブロモ-2-メタンシルホニルピリジン、1,3-ジフルオ
ロ-2-プロパノール及び5-アミノ-3-メチル-[1,2,4]チアジアゾ
ールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法

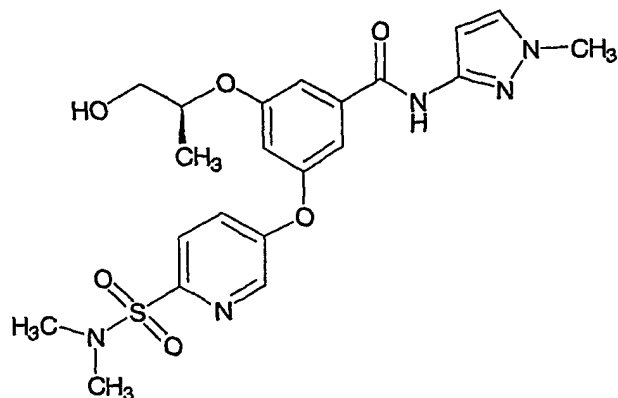
10 とを組み合わせるにより、白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.
57-4.67 (m, 2H), 4.67-4.90 (m, 3H), 7.01 (t,
1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.29 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.
49 (dd, 1H, $J=2.3, 8.7\text{ Hz}$), 8.09 (d, 1H, $J=8.$

15 7 Hz), 8.47 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$)

ESI-MS (M/E): 485 $[M+H]^+$

製造例157



3-(4-ジメチルスルファモイルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチルーエトキシ)-N-(1-メチルー1H-ピラゾール-3-イル)ベンズ

5 アミドの調製

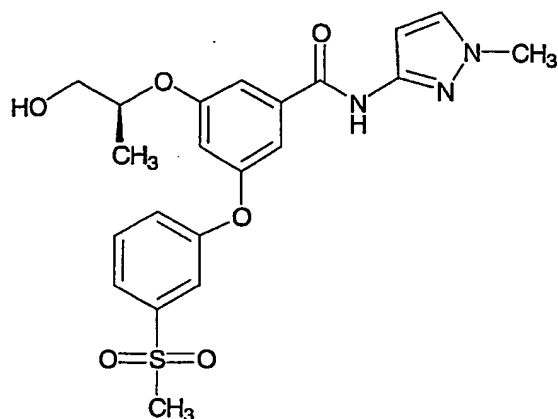
製造例157の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、4-ブロモ-ジメチルスルファモイルベンゼン、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチルー1H-ピラゾールを用いて、製造例42と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.19 (br s, 1H), 2.74 (s, 6H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.54-4.59 (m, 1H, $J=6.3\text{ Hz}$, -Hz), 6.79 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.11 (d, 2H, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.13 (s, 1H), 7.29-7.30 (m, 2H), 7.77 (d, 2H, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.55 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 473 $[\text{M}-\text{H}]^-$

20

製造例158



5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(3-メタンスルホニル
フェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド

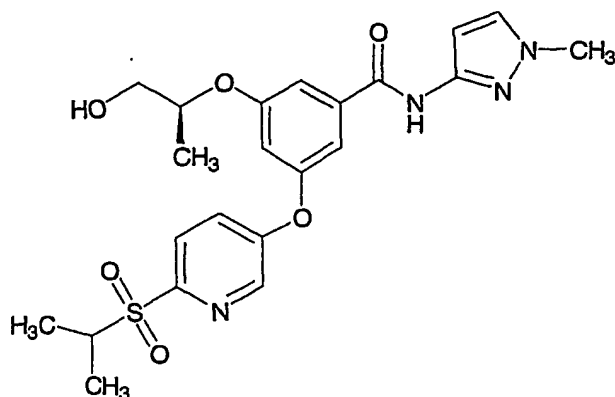
5 の調製

製造例158の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メ
チルエステル、3-メチルチオフェニルホウ酸、(2R)-1-(t-ブチル
ジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1
H-ピラゾールを用いて、製造例1又は製造例89と同様の方法、これに準じた
10 方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得ら
れた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.0
8 (t, 1H, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.07 (s, 3H), 3.73-3.78
(m, 5H), 4.52-4.57 (m, 1H), 6.77-6.78 (m, 2
15 H), 7.08 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.25-7.31 (m, 3H),
7.54 (t, 1H, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.59 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$),
7.70 (d, 1H, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.49 (br s, 1H)

ESI-MS (m/e): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 製造例159

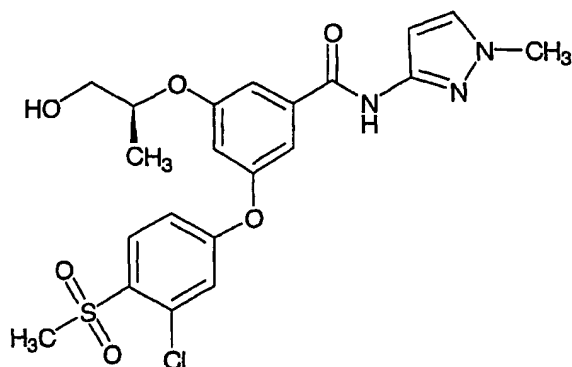


5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-イソプロピルスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

- 5 製造例159の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、5-ブロモ-2-イソプロピルスルホニルピリジン、(2R)-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに
10 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

- ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=5.9\text{ Hz}$), 1.35 (d, 6H, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.25 (brs, 1H), 3.72 (septet, 1H, $J=6.7\text{ Hz}$), 3.70-3.81 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.53-4.59 (m, 1H), 6.78-6.79 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 8.06 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.50 (d, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.60 (brs, 1H)
15
20 ESI-MS (m/e): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 473 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製造例160



3-(3-クロロ-4-メタンシルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)

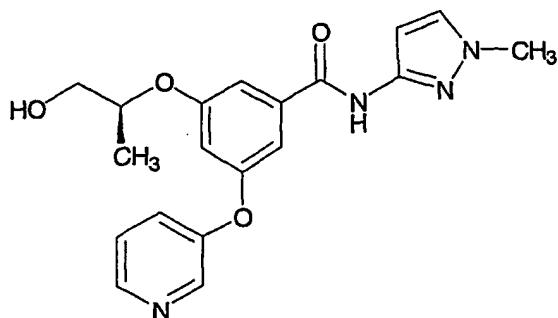
5 ベンズアミドの調製

製造例160の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、4-ブロモ-2-クロロ-メタンシルホニルベンゼン、(2R)-1-(4-(3-クロロ-4-(メタンシルホニル)フェノキシ)フェニル)エタノール及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例42と同様の方法、これに
10 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.28 (s, 3H), 3.76-3.80 (m, 5H), 4.54-4.59 (m, 1H), 6.80-6.81 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H, $J=2.3$, 8.8 Hz), 7.14-7.15 (m, 2H), 7.30 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.33 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.75 (br s, 1H)

ESI-MS (m/e): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$

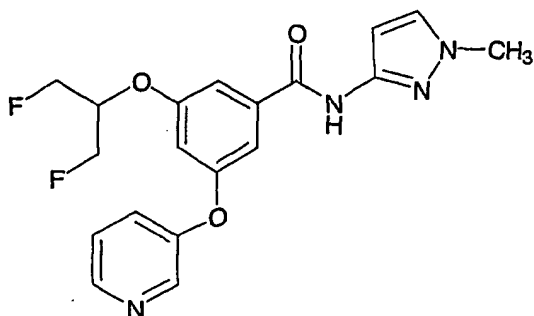
20 製造例161



5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エトキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンズアミドの調製

- 5 製造例 161 の化合物は、5 - ヒドロキシ - 3 - メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、3 - ヨードピリジン、(2R) - 1 - (t - ブチルジメチルシロキシ) - 2 - ヒドロキシプロパン及び3 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを用いて、製造例 117 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。
- 10 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.27 (br, 1H), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.75 (t, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.79 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.05 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.31-7.38 (m, 2H), 8.4
- 15 4 (m, 2H), 8.62 (br, 1H)
ESI-MS (M/E): 369 $[M+H]^+$

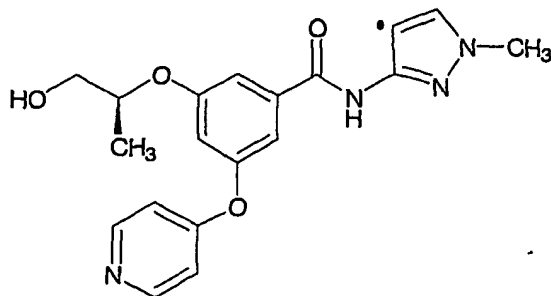
製造例 162



5-(2-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミドの調製

- 5 製造例162の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、3-ヨードピリジン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.77 (s, 3H), 4.55-4.67 (m, 2H), 4.67 (m, 3H), 6.79 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.82 (t, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.11 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.30-7.38 (m, 2H), 8.45 (m, 2H), 8.70 (br, 1H)
- 15 ESI-MS (M/E): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例163



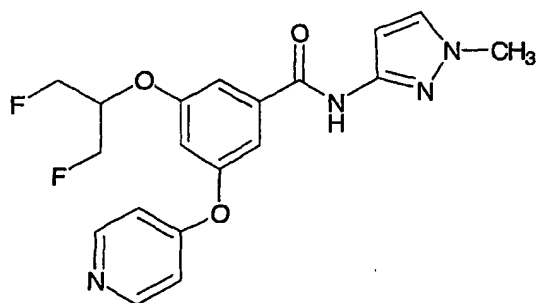
5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-4-イルオキシ)ベンズアミドの調製

製造例163の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル、4-クロロピリジン塩酸塩、(2R)-1-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-2-ヒドロキシプロパン及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.31 (d, 3H, J=6.3Hz), 2.05 (br, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.56 (m, 1H), 6.79 (d, 1H, J=2.3Hz), 6.83 (t, 1H, J=2.3Hz), 6.88 (dd, 2H, J=1.6, 4.7Hz), 7.15 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, J=2.2Hz), 7.33 (m, 1H), 8.42 (br, 1H), 8.51 (dd, 2H, J=1.6, 4.7Hz)

ESI-MS (M/E): 369 [M+H]⁺

製造例164



20

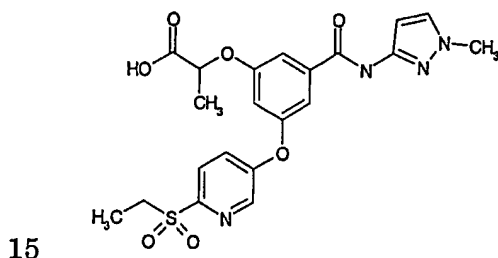
5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-4-イルオキシ)ベンズアミドの調製

製造例164の化合物は、5-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ安息香酸メ

チルエステル、4-クロロピリジン塩酸塩、1, 3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色アモルファスとして得られた。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (s, 3H), 4.58–4.67 (m, 2H), 4.67–4.82 (m, 3H), 6.79 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.89 (dd, 2H, $J=1.6, 4.7\text{ Hz}$), 6.91 (t, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.21 (t, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.30 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.38 (t, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.52 (br, 1H), 8.52 (dd, 2H, $J=1.6, 4.7\text{ Hz}$)
- 10 ESI-MS (M/E): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例165



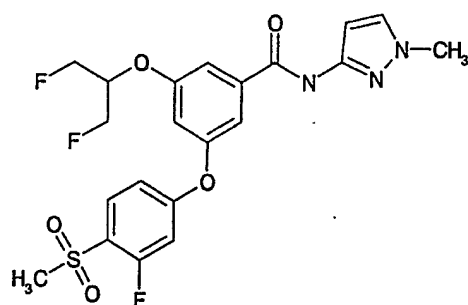
2-[3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-フェノキシ]プロピオン酸の調製

- 製造例165の化合物は、製造例117で得られた3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル、2-プロモプロピオン酸tertブチルエステル及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例1と同様の方法により得られた2-[3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-フェノキシ]プロピオン酸-tertブチルエステルの有するtertブチルエステルをカルボキシル基に変換するこ
- 20
- 25

とによって白色固体として得られた。エステルをカルボキシル基に変換する方法は、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) Richard Lら著、VCH Publishers社、1988年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行った。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.59 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.39 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.81 (3H, s), 4.69–4.80 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.90 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.25 (1H, br), 7.37 (1H, br), 7.48 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.7\text{ Hz}$, 2.7 Hz), 8.07 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)
ESI-MS (M/E): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 製造例166



5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの調製

製造例166の化合物は、製造例42と同様の方法により得られた3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、1, 3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、製造例2と同様の方法、これに準じた方法又は

これらと常法とを組み合わせることにより無色アモルファスとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3. 2 3 (3H, s), 3. 8 2 (3H, s), 4. 6 1–4. 7 8 (5H, m), 6. 7 8 (1H, d, $J=2. 3\text{ Hz}$), 6. 8 3–6. 9 4 (3H, m), 7. 1 9 (1H, t, $J=1. 8\text{ Hz}$), 7. 3 0 (1H, d, $J=2. 3\text{ Hz}$), 7. 3 8 (1H, t, $J=1. 8\text{ Hz}$), 7. 9 4 (1H, t, $J=8. 4\text{ Hz}$), 8. 3 7 (1H, b r s)
ESI-MS (M/E) : 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

産業上の利用可能性

式(I)で表される本発明に係るヘテロアリールカルバモイルペンゼン誘導体は優れたグルコキナーゼ活性を示すことから、医薬の分野において糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。

20

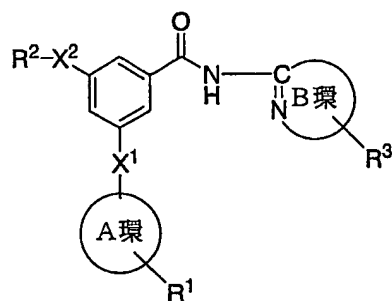
25

30

35

請求の範囲

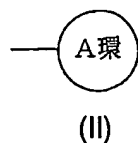
1. 式 (I)



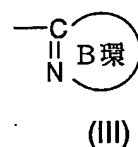
(I)

- 5 [式中、X¹は酸素原子、硫黄原子又はNHを示し、X²は酸素原子、硫黄原子又はCH₂を示し、R¹は、アルキルスルホニル基、アルカノイル基、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシ基、アルキルカルバモイル基、アルキルスルファモイル基、ジアルキルスルファモイル基、アルキルチオ基、アルコキシ基、ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、アルカノイルアミノアルキル基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、シアノ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選択される1又は2のA環上に有していてもよい置換基を示し、R²はハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、アミノ基（該アミノ基は、さらに1若しくは2のアルカノイル基又は低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルコキシ基及びN-アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、炭素数3乃至7の環状のアルキル基（該環を構成する炭素原子（該環を構成する炭素原子のうち、X²と結合する炭素原子を除く）の1つが、酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はCONHで置き換わっていてもよい）、直鎖若しくは分岐
- 10
- 15
- 20 の低級アルキル基又は低級アルケニル基を示し、R³は低級アルキル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、低級ジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アミノアルキル基、

アルカノイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基及びシアノ基から選択される1又は2のB環上に有していてもよい置換基を示し、式(I I)



- は、前記R¹で示される置換基を環内に1又は2有していてもよい、6乃至10員のアリール基又は5乃至7員のヘテロアリール基を示し、式(I I I)



は、前記R³で示される置換基をB環内に1又は2有していてもよい、式(I)のアミド基の窒素原子と結合した該B環中の炭素原子が、該環中の窒素原子と共にC=Nを形成する、単環の又は双環のヘテロアリール基で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

2. X¹がO又はSであり、かつ、X²がO又はCH₂である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

3. A環がフェニル基又は5乃至6員のヘテロアリール基である請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

15

4. A環がフェニル基である請求項2記載の化合物。

5. A環が5乃至6員のヘテロアリール基である請求項2記載の化合物。

20

6. R¹がアルキルスルホニル基、アルカノイル基、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルバモイル基、アルキルスルファモイル基、ジアルキルスルファモイル基、ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン原子、アルカノイルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基である請求項4又は5のいずれかに記載の化合

25

物又はその薬学的に許容される塩。

7. R^1 がアルキルスルホニル基、アルカノイル基、ヒドロキシアルキル基、アルカノイルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基である請求項4記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

8. R^1 がアルキルスルホニル基、アルカノイル基、ヒドロキシアルキル基である請求項4記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

9. 前記 R^3 で示されるB環の置換基を該環内に1又は2有していてもよい、前記式(I)のアミド基の窒素原子と結合した該B環中の炭素原子が、該B環中の窒素原子と共に $C=N$ を形成する、単環又は双環のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基が、5-アルコキシカルボニル-ピリジン-2-イル基又は、5-カルボキシル-ピリジン-2-イル基である場合を除く）である請求項3乃至8のいずれかの請求項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10. B環が、前記式(I)のアミド基の窒素原子と結合した該環中の炭素原子と共に $C=N$ を形成する窒素原子の他に、B環内に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1有する、請求項7に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

11. R^2 がハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、アミノ基（該アミノ基は、さらに1又は2の低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルコキシ基、N-アルキルカルバモイル基又はアルカノイルアミノ基で置換されていてもよい、炭素数3乃至7の環状のアルキル基（該環を構成する炭素原子の1つが、酸素原子、NH又はN-アルカノイル基で置換されていてもよい）、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基又は低級アルケニル基である請求項1乃至10のいずれかの請求項に記載の化合物又はその薬学的に許容さ

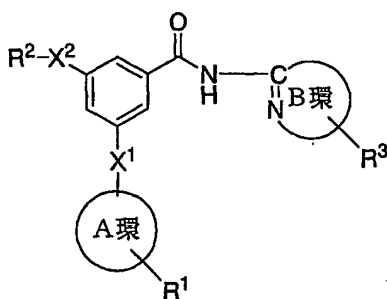
れる塩。

1 2. B環が、チアゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾ
リル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、
5 ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピリミジニル基、ピリドチアゾリル基又はペン
ゾチアゾリル基である請求項 1 乃至 11 のいずれかの請求項に記載の化合物又は
その薬学的に許容される塩。

1 3. R^3 が低級アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシアルキ
10 ル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子は、低級アルキル基
で置換されていてもよい）、アミノアルキル基又はアルカノイル基である請求項
1 乃至 12 のいずれかの請求項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

1 4. R^3 が低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基
15 中のヒドロキシ基の水素原子が、低級アルキル基で置換されていてもよい）であ
る請求項 1 乃至 12 のいずれかの請求項に記載の化合物

1 5. 式 (I)



(I)

20 [式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物が、5-イソプロポキシ-3-
(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)
-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-
メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5

- エトキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メトキシメ
 チル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、5-シクロペンチルオキシ-3-
 (4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミ
 ド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-
 5 イルオキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタン
 スルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-
 チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)
 -5-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-
 -イル-ベンズアミド、3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)
 10 -5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(4-
 メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-
 -(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアミド、5-イソプロポキシ
 -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピラゾール-3-イル-ベン
 ズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N
 15 -ピラジン-2-イル-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)
 -5-(3-メトキシ-1-メチル-プロポキシ)-N-チアゾール-2-イル
 -ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-3-(4-
 -メタンスルホニルフェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、
 5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-ピリミジ
 20 ン-4-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(4-メタンスルホニ
 ルフェノキシ)-N-(ピリミジン-2-イル)-ベンズアミド、N-(4-ヒ
 ドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-3-(4-メ
 タンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、N-(イソオキサゾール-3-イ
 ル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-
 25 プロポキシ)-ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-
 (1-メトキシメチル-プロポキシ)-N-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-
 -イル-ベンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-
 -メタンスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)
 -ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-

- (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (1-メトキシメチル-プロポキシ) - ベンズアミド、5 - (2-アミノ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5 - (2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-プロポキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N- (4-メチル-チアゾール-2-イル) - ベンズアミド、3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2-メトキシ-プロポキシ) - N- (4-メチル-チアゾール-2-イル) - ベンズアミド、5 - イソプロポキシ-3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N- (チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) - ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシメチル-アリル) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5 - (3-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N- (4-メチル-チアゾール-2-イル) - 5 - (ピペリジン-4-イル-オキシ) - ベンズアミド塩酸塩、5 - (1-アセチル-ピペリジン-4-イル-オキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N- (4-メチル-チアゾール-2-イル) - ベンズアミド、2 - [3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (4-メチル-チアゾール-2-イル-カルバモイル) - フェノキシ] プロピオン酸、5 - (3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (1-メチルカルバモイル-エトキシ) - N- (4-メチル-チアゾール-2-イル) - ベンズアミド、5 - (2-アセチルアミノ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、N- [4 - (1-ヒドロキシ-エチル) - チアゾール-2-イル] - 5 - イソプロポキシ-3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル

- ルーエトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-ピリジン-2-
 イル-ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-エトキシ) - 3 - (4-メタン
 スルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5 - (2-
 ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキ
 5 シ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、N- (4-アセチル-チアゾ
 ール-2-イル) - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-
 メタンスルホニルフェノキシ) - ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-
 メチル-エトキシ) - N- (4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) -
 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - ベンズアミド、N- [4- (1-ヒ
 10 ドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] - 5 - (2-ヒドロキシ-1-メ
 チル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - ベンズアミド、
 3 - (3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2-ヒドロキ
 シ-1-メチル-エトキシ) - N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5 -
 (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェ
 15 ノキシ) - N- (5-メチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5 - (2-
 ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキ
 シ) - N- ([1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル) - ベンズアミド、N-
 (4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) - 3 - (4-メタンスルホニ
 ルフェノキシ) - 5 - (2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) - ベンズアミド、
 20 5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - 3 - (4-メタンスルホニル
 フェノキシ) - N- (5-メトキシカルボニル-ピリジン-2-イル) - ベンズ
 アミド、6 - [5-イソプロポキシ-3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ)
 -ベンゾイルアミノ] ニコチン酸、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-プロポ
 キシ) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - N-チアゾール-2-イル
 25 -ベンズアミド、5 - (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) - N- (イソ
 キサゾール-3-イル) - 3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - ベンズア
 ミド、N- (5-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) - 5-イソプロポ
 キシ-3 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - ベンズアミド、N- [4- (1-
 ヒドロキシ-エチル) -チアゾール-2-イル] - 3 - (4-メタンスルホニ

- ルフェノキシ) - 5 - (2 - メトキシ - 1 - メチル - エトキシ) - ベンズアミド、
N - (4 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 2 - イル) - 3 - (4 - メタンスル
ホニルフェノキシ) - 5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル - オキシ) - ベンズ
アミド、5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エトキシ) - 3 - (4 - メタンス
5 ルホニルフェノキシ) - N - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - ベンズアミ
ド、5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エトキシ) - 3 - (4 - メタンスルホ
ニルフェノキシ) - N - (4 - メトキシメチル - チアゾール - 2 - イル) - ベン
ズアミド、N - [4 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - チアゾール - 2 - イル] -
3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (2 - メトキシ - 1 - メチル -
10 エトキシ) - ベンズアミド、N - [4 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - チアゾー
ル - 2 - イル] - 3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (テトラヒド
ロフラン - 3 - イル - オキシ) - ベンズアミド、N - [4 - (1 - ヒドロキシ -
エチル) - チアゾール - 2 - イル] - 3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ)
- 5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル - オキシ) - ベンズアミド、N - (2,
15 5 - ジメチルチアゾール - 4 - イル) - 5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エ
トキシ) - 3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - ベンズアミド、5 - イソ
プロポキシ - 3 - (4 - メトキシカルボニルアミノメチルフェノキシ) - N - チ
アゾール - 2 - イル - ベンズアミド、5 - イソプロポキシ - 3 - (4 - メチルカ
ルバモイル - フェノキシ) - N - チアゾール - 2 - イル - ベンズアミド、3 - (4
20 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - 5 - イソプロポキシ - N - チアゾール
- 2 - イル - ベンズアミド、5 - イソプロポキシ - 3 - (4 - メチルカルボニル
アミノメチル - フェノキシ) - N - チアゾール - 2 - イル - ベンズアミド、5 -
イソプロポキシ - 3 - (4 - メタンスルホニルアミノメチル - フェノキシ) - N
- チアゾール - 2 - イル - ベンズアミド、3 - [4 - (1 - ヒドロキシ - プロピ
25 ル) - フェノキシ] - 5 - イソプロポキシ - N - チアゾール - 2 - イル - ベンズ
アミド、6 - [3 - イソプロポキシ - 5 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル)
- フェノキシ] - ニコチン酸メチルエステル、3 - (5 - ヒドロキシメチル - ピ
リジン - 2 - イル - オキシ) - 5 - イソプロポキシ - N - チアゾール - 2 - イル
- ベンズアミド、5 - イソプロポキシ - 3 - (5 - メタンスルホニルピリジン -

- 2-イル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(5-アセチル-
 ピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾール-2-イ
 ル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メトキシカルボニル-ピラ
 ジン-2-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(5-
 5 -シアノ-ピリジン-2-イル-オキシ)-5-イソプロポキシ-N-チアゾ
 ル-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-
 ジヒドロ-ピリジン-4-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベン
 ズアミド、5-イソプロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジ
 ン-3-イル-オキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソ
 10 プロポキシ-3-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル-オキ
 シ)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イ
 ソプロポキシ-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)
 -N-チアゾロ[5, 4-b]-ピリジン-2-イル-ベンズアミド、5-イソプ
 ロポキシ-3-(4-メチル-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファ
 15 ニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-
 チアゾール-2-イルスルファニル-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、
 5-イソプロポキシ-3-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスル
 ファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-
 3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾ
 20 ル-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチルスルファ
 ニル-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾ
 ル-2-イル-ベンズアミド、5-イソプロポキシ-3-(5-メチル-[1,
 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル
 -ベンズアミド、5-(テトラヒドロフラン-3-イル-オキシ)-N-チアゾ
 25 ル-2-イル-3-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファ
 ニル)-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-
 (4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-([1, 3, 4]チアジアゾール
 -2-イルスルファニル)-ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル
 -プロポキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-([1, 3,

- 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル) -ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3- ([1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェニルスル
- 5 ファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、3-(3-フルオロフェニルチオ) -5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(ピリジン-4-イルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(6-メチル
- 10 -ピリジン-3-イルスルファニル) -N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) -ベンズアミド、N-[3-ヒドロキシメチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル] -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -5-(2-メト
- 15 キシ-1-メチル-エトキシ) ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-[5-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル] ベンズアミド、5-(ヒドロキシ-1-メチルエトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(3-メトキシ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒ
- 20 ドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(4-トリフルオロメチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェ
- 25 ノキシ) -N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N-(ピリダジン-3-イル) -ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]-トリアゾール-5-イル) -3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)

- ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メ
タンスルホニルフェノキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-オキサジア
ゾール-5-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキ
シ)-N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-チアゾール-2-
5 イル]-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、N-(4-シ
アノ-チアゾール-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)
-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキ
シ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-
(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(1-ヒドロ
10 キシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(ピ
リジン-2-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキ
シ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(5-メチル-イソチア
ゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-シクロペンチルオキ
シ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チアゾール-2-イル)
15 ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メ
タンスルホニルフェノキシ)-N-(5-メトキシ-チアゾール-2-イル) ベ
ンズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロポキシ)-3-(4
-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンズアミド、
5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル
20 フェノキシ)-N-(1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イル) ベンズア
ミド、N-(1-アセチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロ
キシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベン
ズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタン
スルホニルフェノキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、N-(5,
25 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタチアゾール-2-イル)-5-(2-ヒドロ
キシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベン
ズアミド、5-(1-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスル
ホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズ
アミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンス

- ルホニルフェノキシ) -N- (チエノ [3, 2-d] チアゾール-2-イル) ベンズアミド、3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-シアノ-フェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-エチルスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、
- 5 3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (イソキサゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-イソプロピルスルホニルフェノキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (4-ヒドロキシ-4-メチル-4, 5, 6, 6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペン
- 10 タチアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、3-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、3-(4-アセチルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルスルファニル) ベンズアミド、N-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニルフェノキシ) ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ) -
- 15
- 20
- 25

- 3 - (6 - メタンスルホニルピリジン - 3 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エトキシ) - 3 - (4 - メトキシカルボニルアミノメチル - フェノキシ) - N - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンズアミド、5
- 5 - (1 - ヒドロキシメチル - プロポキシ) - 3 - (6 - メタンスルホニルピリジン - 3 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、3 - (6 - メタンスルホニルピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (1 - メトキシメチル - プロポキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、5 - イソプロポキシ - 3 - (6 - メタンスルホニルピリジン - 3 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、5 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチル - エトキシ) - 3 - (6 -
- 10 - メタンスルホニルピリジン - 3 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、3 - (6 - エタンスルホニルピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エトキシ) - N - (イソキサゾール - 3 - イル) ベンズアミド、5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エトキシ) - 3 - (4 - メタンスルホニルフェニルスルファニル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、5 - シクロプロピルオキシ - 3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、3 - (6 - メタンスルホニルピリジン - 3 - イル
- 15 オキシ) - 5 - (1 - メトキシメチル - プロポキシ) - N - (ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、5 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチル - エトキシ) - 3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、3 - (6 - エタンスルホニルピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (1 - ヒドロキシメチル - プロポキシ) - N - (1 - メチル - 1 H
- 20 - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、5 - (6 - エタンスルホニルピリジン - 3 - イルオキシ) - 3 - (2 - メトキシ - 1 - メチル - エトキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド、2 - [3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルカルバモイル) - フェノキシ] プロピオン酸 - tert - ブチルエステル、3 - (6 -
- 25

- エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)-ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンズアミド、N-
- 5 (1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-
- 10 (2-メトキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、2-[3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバ
- 15 モイル)-フェノキシ]プロピオン酸、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-
- 20 -(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド、3-(6-
- 25 -エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミド5-(2-フルオロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-クロロ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(イソ

- キサゾール-3-イル)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-
- 5 (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミド、3-(4-ジメチルスルファモイルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(3-メタンスルホニルフェノキシ)-
- 10 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(6-イソプロピルスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3-(3-クロロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-
- 15 3-イル)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド、5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-
- 20 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-4-イルオキシ)ベンズアミド、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-4-イルオキシ)ベンズアミド、2-[3-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-フェ
- 25 ノキシ]プロピオン酸、5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。

16. 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 5 17. N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-(1-メトキシメチル-プロポキシ)-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 10 18. 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-ピリジン-2-イル-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 15 19. 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-(2-メチルチアゾール-4-イル)-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 20 20. 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
21. 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル)-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 25 22. 5-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-3-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。
23. 3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-(2-

ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。

24. 3-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-
5 ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。

25. 3-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-イソプロ
10 ポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。

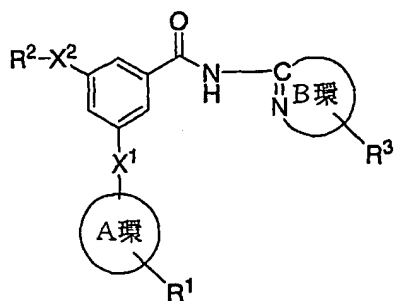
26. 5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メ
15 ンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。

27. 3-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-(2-
ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-N-(イソキサゾール-3-イル) ベ
ンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。

20 28. 5-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-3-(6-メ
ンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-N-(ピラゾール-3-イル) ベ
ンズアミドである化合物又はその薬学的に許容される塩。

29. 2型糖尿病の治療、予防及び／又は発症を遅らせるために用いられる以下
25 の(1)乃至(3)からなる医薬組成物。

(1) 式(I)



(II)

[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物、

(2) 以下の (a) - (g) からなる群より選択される 1 又は 2 以上の化合物

- (a) 他のグルコキナーゼ活性化剤
- 5 (b) ビス-グアニド
- (c) PPAR アゴニスト
- (d) インスリン
- (e) ソマトスタチン
- (f) α -グルコシダーゼ阻害剤、及び
- 10 (g) インスリン分泌促進剤、

(3) 薬学的に許容される担体

30. 請求項 1 乃至 28 のいずれか請求項に記載の化合物を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤。

15

31. 請求項 1 乃至 28 のいずれかの請求項に記載の化合物を有効成分とする糖尿病の治療及び／又は予防のための薬剤。

32. 請求項 1 乃至 28 のいずれかに記載の化合物を有効成分とする肥満の治療
20 及び／又は予防のための薬剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002284

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D213/75, 213/80, 231/40, 239/42, 241/20, 237/20, 277/46,
285/12, 285/08, 417/12, 401/12, 261/14, 271/07, 249/04,
513/04, A61K31/415, 31/42, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D213/75, 213/80, 231/40, 239/42, 241/20, 237/20, 277/46,
285/12, 285/08, 417/12, 401/12, 261/14, 271/07, 249/04,
513/04, A61K31/415, 31/42, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN/CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 03/080585 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 October, 2003 (02.10.03), (Family: none)	1-32
X Y	WO 03/000267 A1 (ASTRAZENECA AB.), 03 January, 2003 (03.01.03), & EP 1404335 A1	1-8, 11, 30-32 9, 10, 12-15, 16-29

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 May, 2004 (18.05.04)

Date of mailing of the international search report
08 June, 2004 (08.06.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002284

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/44, 31/4402, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/4965, 31/505,
31/415, 31/4245, 31/4192, 31/429, 31/455, 31/433, 31/4245,
31/495, A61P3/04, 3/10, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/44, 31/4402, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/4965, 31/505,
31/415, 31/4245, 31/4192, 31/429, 31/455, 31/433, 31/4245,
31/495, A61P3/04, 3/10, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D213/75, 213/80, 231/40, 239/42, 241/20, 237/20, 277/46, 285/12, 285/08, 417/12, 401/12, 261/14, 271/07, 249/04, 513/04, A61K31/415, 31/42, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/44, 31/4402, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/4965, 31/505, 31/415, 31/4245, 31/4192, 31/429, 31/455, 31/433, 31/4245, 31/495, A61P3/04, 3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D213/75, 213/80, 231/40, 239/42, 241/20, 237/20, 277/46, 285/12, 285/08, 417/12, 401/12, 261/14, 271/07, 249/04, 513/04, A61K31/415, 31/42, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/44, 31/4402, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/4965, 31/505, 31/415, 31/4245, 31/4192, 31/429, 31/455, 31/433, 31/4245, 31/495, A61P3/04, 3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
STN/CAS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO 03/080585 A1 (萬有製薬株式会社) 2003. 10. 02 (ファミリーなし)	1-32
X Y	WO 03/000267 A1 (ASTRAZENECA AB) 2003. 01. 03 & EP 1404335 A1	1-8, 11, 30-32 9, 10, 12-15, 16-29

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 05. 2004

国際調査報告の発送日

08. 6. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

4 P

8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3452